

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra pilnšļirce satur 19,1 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Hulio 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 (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Hulio 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

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

Krona slimība bērniem

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

Uveīts bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Hulio jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Hulio. Oftalmologiem ieteicams pirms Hulio nozīmēšanas konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Hulio 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 Hulio.

Hulio lietošanas laikā jāoptimizē citu vienlaicīgi lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Vismaz 2 gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Ar entezītu saistīts artrīts

Vismaz 6 gadus veciem pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

3. tabula. Hulio deva bērniem ar perēkļaino psoriāzi

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

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Krona slimība bērniem

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

4. tabula. Hulio deva bērniem ar Krona slimību

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

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Uveīts bērniem

Vismaz 2 gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Hulio jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par Hulio lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

5. tabula. Hulio deva bērniem 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 Hulio, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Nav klīnisku datu par Hulio piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

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

Ir pieejams arī citu stiprumu un zāļu formu Hulio.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*; TNF) antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu darbības dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar adalimumabu, 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 Hulio 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, kokcidiodomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Hulio terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar adalimumabu attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro, un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Hulio lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija tiek kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam, apsverot adalimumaba lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai, ja pastāv citi apstākļi, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvu zāļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listeriozes, legionelozes un pneimocistozes dēļ.

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

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t. i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hulio visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (“latenta”) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējas saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašreizējas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jānozīmē atbilstoši skrīninga testi (t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšana un rezultāti 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, Hulio terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Hulo 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 piemērotu ārstēšanas kursu.

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

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

Citas oportūnistiskas infekcijas

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

Pacientiem, kuriem parādās 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 Hulo lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem diagnostiku un empīrisku pret-sēnīšu terapijas nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu ar invazīvām sēnīšu infekcijām aprūpē.

B hepatīta reaktivācija

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 adalimumabu 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 Hulo, 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, Hulo lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk 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 neirīta, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barre* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot

adalimumaba lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Hulio lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Hulio lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas, 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, Hulio lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tai skaitā limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. 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 aprūtinā riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

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

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti 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 zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kuri ārstēti ar Hulio, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē, vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi adalimumaba terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar psoralēna + ultravioletā starojuma A (PUVA) terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Hulio un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav melanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela (Merkel) 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, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, 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 jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic 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, leukopēniju). Visiem pacientiem, adalimumaba lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Hulo terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu.

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

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaicīgi 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

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) adalimumabs jālieto piesardzīgi. Adalimumabs 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 Hulo jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā

ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Ķirurģiskas operācijas

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

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.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Adalimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 Hulio 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 pacientēm un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,31; 95% TI 0,38-4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,14; 95% TI 0,31-4,16). Koriģēta izredžu attiecība (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45-2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju - spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportunistisku infekciju – sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentāro barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) lietošana zīdaiņiem, kas ir saņēmuši adalimumabu *in utero*, nav ieteicama piecus 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% – 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 adalimumabu var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā 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 ankilozējoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, hidradenitis suppurativa un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kuri saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, 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 par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tai skaitā par leikozī, limfomu un hepatosplēnisko T šūnu limfomu (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; *HSTCL*)).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tie ir reti ziņojumi par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. Blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma 6. tabulā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. Orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūniskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakano šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	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
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
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, elpas trūkums, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvērņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi *	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts B hepatīta reaktivācija ¹⁾ autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (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	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ lihenoida ādas reakcija ¹⁾ Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
	Nav zināmi	
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	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
vietā*	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, pireksija ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultpavediena DNS antivielas), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas pieaugums ²⁾
Traumas un 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⁾ tai skaitā dati no spontānajiem ziņojumiem

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

Uveīts

Adalimumaba drošuma īpašības pacientiem ar uveītu, kuri ar šīm zālēm tika ārstēti katru otro nedēļu, neatšķīrās no jau zināmajām adalimumaba drošuma īpašībām.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

Kontrolētos un atklātos adalimumaba pētījumos pieaugušajiem un bērniem ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāras un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram,

diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi 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 jaunveidojumi. Turklāt 192 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriskiem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību, čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamības 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 karcinomu 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 jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 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 kontroles zālēm ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

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

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

3. fāzes adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas 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 $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 sākotnēji vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu no 12 līdz 24 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

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

Kontrolētos adalimumaba pētījumos, kas nebija ilgāki par 80 nedēļām (0. nedēļā ievadot 80 mg sākumdevu, vēlāk, sākot ar 1. nedēļu, ievadot 40 mg katru otro nedēļu), pieaugušiem pacientiem ar uveītu, kuri tika ārstēti ar adalimumabu vai kontroles zālēm, to iedarbības ilguma mediāna bija attiecīgi 166,5 un 105,0 dienas. ALAT līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ tika novērota pa 2,4% ar adalimumaba un kontroles zālēm ārstēto pacientu.

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatiopriņu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistīto blakusparādību lielāku sastopamību novēroja, lietojot adalimumaba un azatiopriņa/ 6-merkaptopurīna kombināciju salīdzinājumā 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. 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 poliartrikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu

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

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas 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 novērtēja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci, 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 novērtēja 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 (vienu 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/metotreksāta (MTX) katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kuri 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 pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza Amerikas Reimatoloģijas Koledžas (*American College of Rheumatology*; ACR) 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. RA 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

Ar adalimumabu ārstēto pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 7. tabulā.

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

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	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, ārstu 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, kuri tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg 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 reakcijas un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcijas. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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

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

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

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

Atbildes reakcija	MTX n=257	Adalimum abs 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 <i>Mann-Whitney U</i> testu. b. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. c. p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> 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 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($\text{DAS28 (CRO)} < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar

nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai 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.

Radiogrāfiskās izmaiņas

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

Atklātā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresēšanās rādītāja samazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar *mSharp* 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 *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

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

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

^a metotreksāts.

^b metotreksāta un adalimumaba punktu skaita atšķirību 95% ticamības intervāls.

^c pamatojas uz kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētās kopējās *Sharp* skalas punktu skaita izmaiņas (skatīt 10. tabulu).

10. 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 <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētās kopējās *Sharp* skalas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nebija radiogrāfiskas progresēšanas, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros oriģinālos adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (Health Assessment Questionnaire (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski 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 šo rezultātu. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes domēna 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 pētījumā I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota 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 paaugstināšanās 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, kuri pabeidza pētījuma atklātās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīti pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area*; BSA) iesaiste un (PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīti arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā

pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes 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 $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildu 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta globālā novērtējuma (*Physician Global Assessment*; PGA) punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto pētāmo personu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

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

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

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

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

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tīrs/minimāls	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts, pielāgojot pēc centra		
^b $p<0,001$, adalimumabs, salīdzinot ar placebo		

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

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: tīrs/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p<0,001$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo			
^b $p<0,001$ adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu			
^c $p<0,01$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo			
^d $p<0,05$ adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu			

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu placebo, salīdzinot ar 5% pacientu, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p<0,001$, bija „adekvātas atbildes reakcijas trūkums” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija $<$ PASI 50 atbildes reakcija

salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija PASI 75 atbildes reakcija, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātā pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem pēc papildu 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas. Šiem pacientiem pēc papildu 108 nedēļu atklātas terapijas (kopā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos lietošanas pārtraukšanas un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Lietošanas pārtraukšanas periodā psoriāzes simptomi ar laiku atkārtojās, ar vidējo laiku līdz recidīvam (līdz “vidējam” PGA vai sliktākam) aptuveni 5 mēneši. Pārtraukšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija “tīra” vai “minimāla” atbildes reakcija neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu (attiecīgi 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107] pacientu, kuriem bija recidīvs un kuriem nebija recidīvs pārtraukšanas perioda laikā). Atkārtotas terapijas laikā tika novērots līdzīgs drošuma profils kā pārtrauktās lietošanas periodā.

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

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisko perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski nozīmīga lielākā daļa pacientu, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA atbildes reakciju “tīra” vai “gandrīz tīra” uz plaukstām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 30,6% un 4,3% [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta 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 13. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (BSA $\geq$ 10% (60% pacientu) un BSA<10% un $\geq$ 5% (40% pacientu)).

13. 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 Nemaskēts
	Placebo N=108	Adalimuma bs	Placebo N=108	Adalimuma bs	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned.

		40 mg katru 2. ned. N=109		40 mg katru 2. ned. N=109	N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrs/minimāls un ≥2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālās kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo					

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

Krona slimība pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vērtēti vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (KSAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauts vienlaicīgi lietot stabilas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienas no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas (definētas kā KSAI < 150) indukcija tika vērtēta divos pētījumos – KS Pētījumā I (CLASSIC I) un KS Pētījumā II (GAIN). KS Pētījumā I 299 TNF-antagonistus iepriekš nesaņēmuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām ārstēšanas 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 un 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS Pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti ar primāru iedarbības trūkumu tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk vērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanos vērtēja KS Pētījumā III (CHARM). KS Pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Ceturtajā nedēļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, kopējam pētījumam ilgumam esot 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (KSAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija klīniskās atbildes reakcijas. Pēc 8. nedēļas bija atļauts pakāpeniski samazināt kortikosteroīda devu.

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

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

	KS Pētījums I: infliksimabu iepriekš nelietojuši pacienti			KS Pētījums II: infliksimabu iepriekš lietojuši pacienti	
	Placebo N=74	Adalimum abs 80/40 mg N = 75	Adalimu mabs 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 ir adalimumaba un placebo daļu pāru salīdzinājumi.

* p < 0,001

** p < 0,01

Līdzīgu remisijas rādītāju novēroja, lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, līdz 8. nedēļai. Blakusparādības biežāk konstatēja 160/80 mg grupā.

KS Pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientiem bija klīniska atbildes reakcija, un tie tika iekļauti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% jau iepriekš bija lietojuši citu TNF-antagonistu. Remisijas un atbildes reakcijas saglabāšanās rādītājs parādīts 15. tabulā. Klīniskas remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās TNF-antagonistu lietošanas.

Lietojot adalimumabu, 56. nedēļā bija statistiski nozīmīgi mazāks ar slimību saistītu hospitalizācijas un ķirurģiskas iejaukšanās gadījumu skaits nekā lietojot placebo.

15. tabula. Klīniskas remisijas un atbildes reakcijas saglabāšanās (procentuālais pacientu 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 bezsteroīdu remisijā >=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 bezsteroīdu remisijā >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumaba un placebo daļu pāru salīdzinājumam

** $p < 0,02$ adalimumaba un placebo daļu pāru salīdzinājumam

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus

No pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas 4. nedēļā, 43% pacientu, kuri saņēma adalimumaba balstterapiju, bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka daži pacienti, kuriem nav bijis atbildes reakcijas līdz 4. nedēļai, ir ieguvums no turpmākas balstterapijas līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana vēl pēc 12. nedēļas nozīmīgi nepalielināja atbildes reakcijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacientus no KS pētījuma I un 272/777 pacientus no KS pētījuma II un III novēroja vismaz 3 gadus, kad viņi atklāti saņēma adalimumaba terapiju. Attiecīgi 88 un 189 pacientiem turpinājās klīniska remisija. Klīniska atbildes reakcija (CR-100) saglabājās attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

KS Pētījumā I un KS Pētījumā II pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, 4. nedēļā tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskās zarnu iekaisuma slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās, salīdzinot ar placebo lietotājiem, un tā tika konstatēta KS Pētījumā III 26. un 56. nedēļā, kā arī adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Uveīts pieaugušajiem

Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un UV II), šīs zāles lietojot pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu acs vidusslāņa uveītu, mugurējās kameras uveītu un panuveītu, izslēdzot pacientus, kuriem bija izolēts priekšējās kameras uveīts. Pacienti vispirms saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu,

pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas – adalimumaba 40 mg katru otro nedēļu. Bija atļauts lietot stabilas nebioloģiskas izcelsmes imūnsupresanta devas.

Pētījumā UV I tika vērtēti 217 pacienti, kuriem bija aktīvs uveīts, lai gan viņi tika ārstēti ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–60 mg/dienā). Pēc iesaistīšanās pētījumā visi pacienti divas nedēļas saņēma 60 mg standartizētas prednizona dienas devas, un vēlāk šī deva bija obligāti pakāpeniski jāsamazina tā, lai līdz 15. nedēļai kortikosteroīda lietošana tiktu pilnībā pārtraukta.

Pētījumā UV II tika vērtēti 226 pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija pasīvs, ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–60 mg/dienā) ilgstoši ārstējams uveīts, lai kontrolētu slimību. Vēlāk pacientiem šo zāļu deva obligāti bija pakāpeniski jāsamazina tā, lai kortikosteroīda lietošana līdz 19. nedēļai tiktu pilnībā pārtraukta.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Par ārstēšanas neveiksmi tika uzskatīts vairākkomponentu iznākums, pamatojoties uz iekaisīgo dzīslenes un tīklenes un/vai iekaisīgo tīklenes asinsvadu bojājumu novērtējumu, priekšējās kameras šūnu stāvokli, stiklveida ķermeņa apduļķojumu un vislabāk koriģēto redzes asumu (*best corrected visual acuity*, BCVA).

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

Klīniskā atbildes reakcija

Abu pētījumu rezultāti ir pierādījuši, ka, salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem, ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi samazinās ārstēšanas neveiksmes risks (skatīt 16. tabulu). Abos pētījumos salīdzinājumā ar placebo pēc adalimumaba lietošanas ir novērota agrīna un noturīga ietekme uz ārstēšanas neveiksmes riska sastopamību (skatīt 1. attēlu).

16. tabula. Laiks līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā UV I un UV II

Analīze Terapija	n	Neveiksme n (%)	Laika mediāna līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	RA ^a 95 % TI	p vērtība ^b
Pētījumā UV I novērotais laiks līdz ārstēšanas neveiksmei, sākot ar 6. nedēļu						
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
Pētījumā UV II novērotais laiks līdz ārstēšanas neveiksmei, sākot ar 2. nedēļu						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39–0,84	0,004

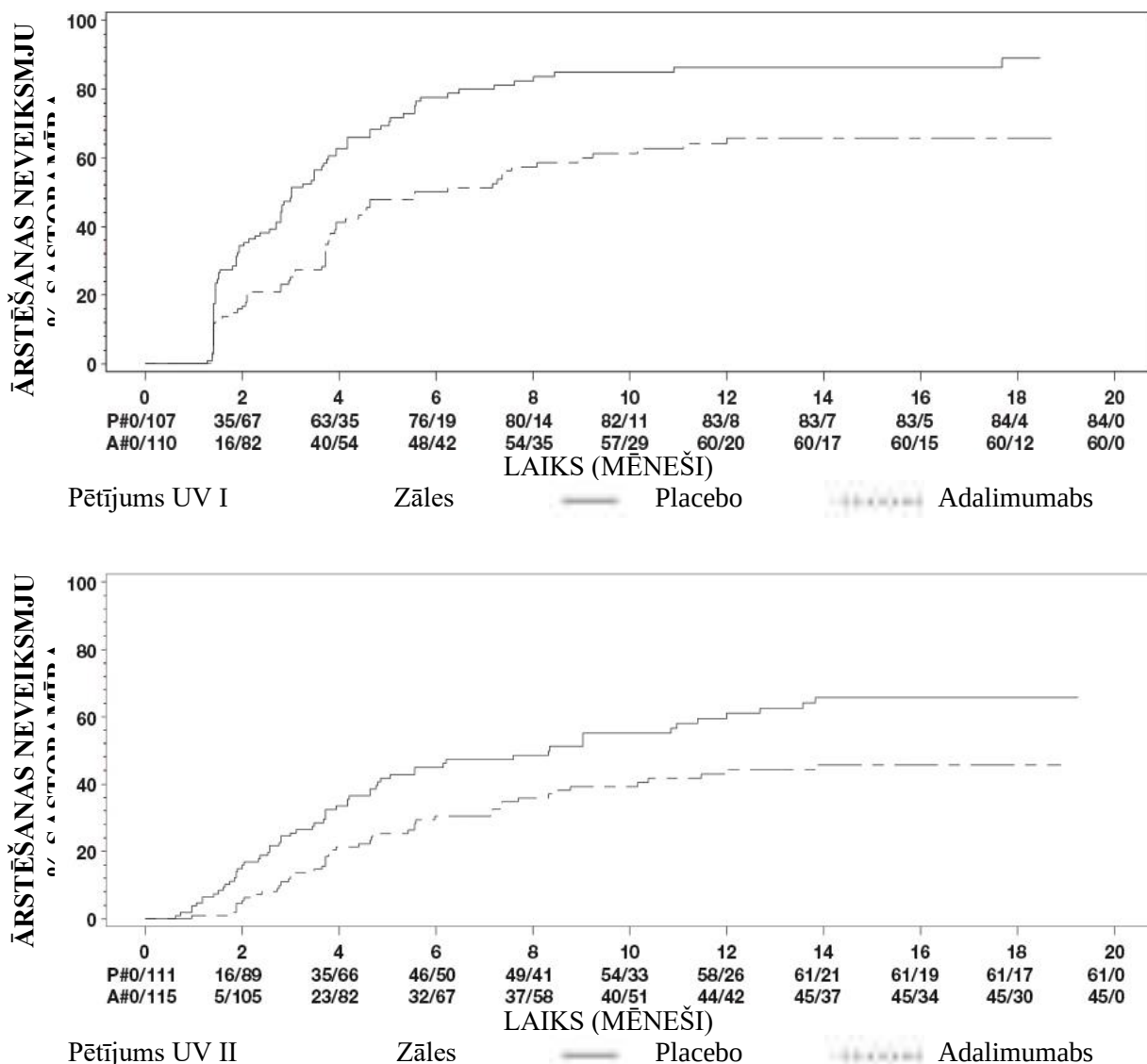
Piezīme: par gadījumu tika uzskatīta ārstēšanas neveiksme, sākot ar 6. nedēļu pētījumā UV I, vai ārstēšanas neveiksme, sākot ar 2. nedēļu pētījumā UV 2. Dalības pētījumā pārtraukšana ar nesekmīgu ārstēšanu nesaistītu iemeslu dēļ tika cenzēta dalības pētījuma pārtraukšanas laikā.

^a Ar adalimumabu saistītā RA salīdzinājumā ar placebo atbilstoši proporcionālajam riska samazināšanās modelim.

^b Divpusējā p vērtība pēc *log rank* testa.

^c NA – nav aprēķināms. Gadījumi bija mazāk nekā pusei riskam pakļauto pacientu.

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei, sākot ar pētījuma UV I 6. nedēļu vai sākot ar pētījuma UV II 2. nedēļu



Piezīme: P# – placebo (gadījumu skaits/riskam pakļauto pacientu skaits); A# – adalimumaba (gadījumu skaits/riskam pakļauto pacientu skaits)

Pētījumā UV I saistībā ar visiem ārstēšanas neveiksmi raksturojošajiem komponentiem tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības par labu adalimumabam salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā UV II statistiski nozīmīga atšķirība ir novērota tikai saistībā ar redzes asumu, bet pārējo komponentu skaitliskās vērtības liecināja par labu adalimumabam.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai 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%) saņēma 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 $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg 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, kuri dalību pētījumā pārtrauca, 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Pacientu sniegtā informācija par funkcijām, kas saistītas ar redzi, abu pētījumu laikā tika vērtēta, izmantojot skalu NEI VFQ-25. Pētījumā UV I lielākā daļa statistiski nozīmīgo apakšparametru skaitlisko vērtību liecināja par labu adalimumabam attiecībā uz vispārīgo redzes spēju, acu sāpēm, redzi tuvumā, garīgo veselību un kopējo novērtējumu, un pētījumā UV II šie apakšparametri liecināja par labu adalimumabam attiecībā uz vispārīgo redzes spēju un garīgo veselību. Pētījumā UV I ar redzi saistītās parādības skaitliski neliecināja par labu adalimumabam attiecībā uz krāsu redzi, un pētījumā UV II tās neliecināja par labu adalimumabam attiecībā uz krāsu redzi, perifēro redzi un redzi tuvumā.

Imūngenitāte

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos nav.

Imūngenitātes analīzes ir specifiskas zālēm, tāpēc antivielu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu zāļu analīzēm.

Pediātriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēti 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 – ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma adalimumaba lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² līdz maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādīts 17. tabulā.

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

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
No 4 līdz 7 gadiem	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
No 8 līdz 12 gadiem	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
No 13 līdz 17 gadiem	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacienti, kuriem 16. nedēļā bija Pediātriskā ACR 30 atbildes reakcija, bija piemēroti randomizācijai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma

kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriskā ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $> 30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātajā pagarinājuma fāzē.

18. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes rezultāti				
Dubultmaskētā, 32 nedēļas	Adalimuma bs / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimum abs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi 32 nedēļu perioda beigās ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļ as	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 adalimumabu un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, bet pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, adalimumabs jālieto monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

pJIA-II

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

Izmantojot novēroto datu pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatriskā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 12. un 24. nedēļās 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 pediatriem pacientiem (6–17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu adalimumabu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 24 mg/m² BSA maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) procentuālās izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (procentuālo izmaiņu mediāna -88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (*tender joint count*, TJC), pietūkušu locītavu skaita (*swollen joint count*, SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēklainā psoriāze bērniem

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

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

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

	MTX ^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tīrs/minimāls ^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, kuri sasniedza PASI 75 un PGA novērtējumu tīrs vai minimāls bojājums, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t. i., PGA pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas, un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 pētāmajām personām) un PGA tīrs vai minimāls bojājums 52,6% gadījumu (10 no 19 pētāmajām personām).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls bojājums tika saglabāts vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija

plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6–17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (tai skaitā ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) biežums parādīts 21. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītājs parādīts 22. tabulā.

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

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

¹ Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

³ Definēta kā visu fistulu, kas sākotnējā stāvoklī drenējās, slēgšanās vismaz divās secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

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

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes rādītāju (tai skaitā IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74,0% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92,0% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (PCDAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Uveīts bērniem

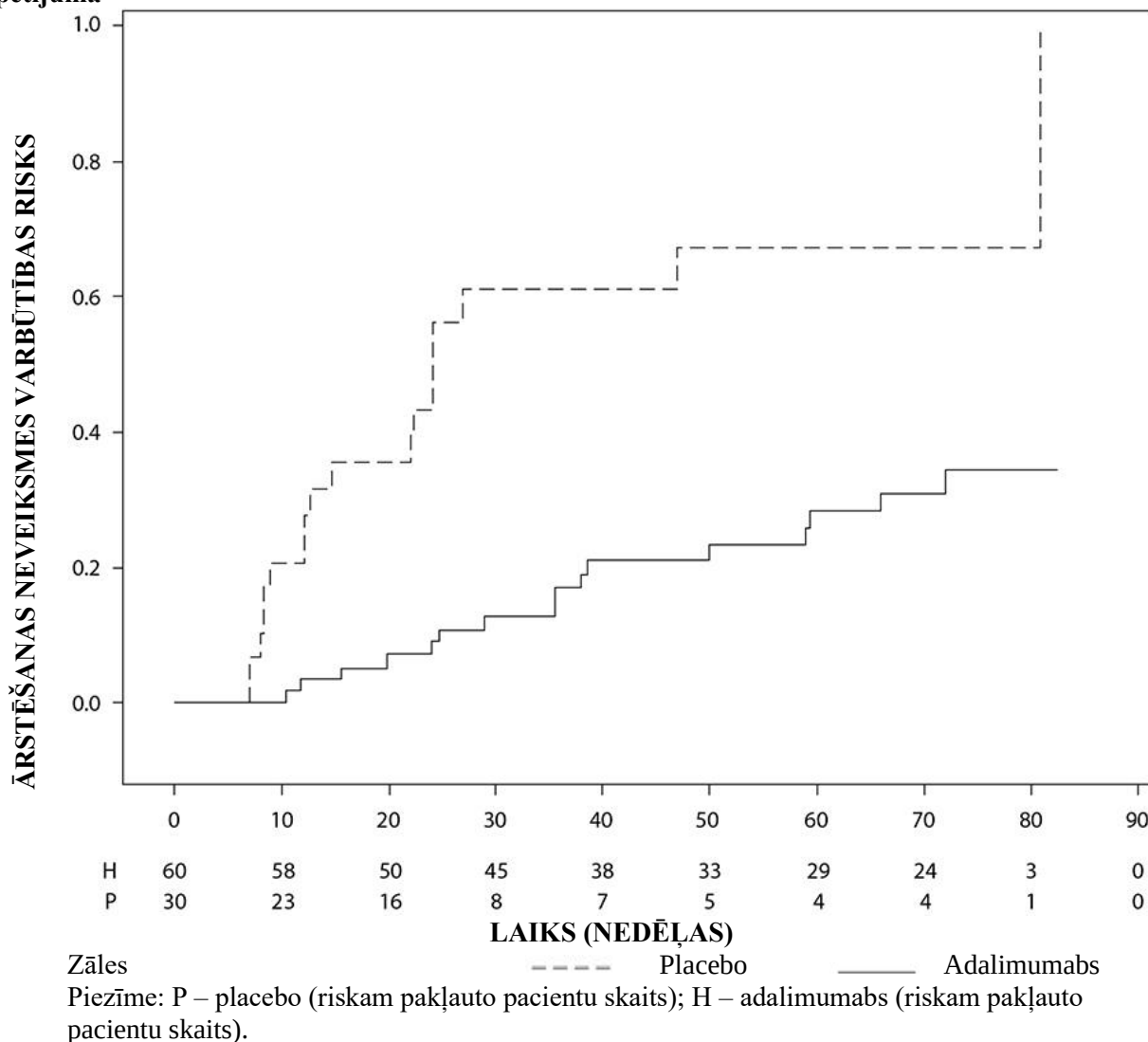
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēti randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, neskatoties uz vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju, refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs acs priekšējās kameras uveīts.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

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

2. attēls. Kaplan-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei bērnu uveīta pētījumā



5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc 24 mg/m² (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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102%CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

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

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

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriiskajiem pacientiem ar

hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā $\pm$ SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

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 ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

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

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatrikajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar enteziņu saistīts artrīts). Klīniskie dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam nav pieejami. Prognozētā iedarbība liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

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

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC_{50} bija līdzīga – aptuveni 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Pieaugušie

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba biopieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~ 40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā 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 $\mu\text{g/ml}$ (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 $\mu\text{g/ml}$ (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.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija monoterapijas laikā, lietojot

40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, bija 5 µg/ml.

Pacientiem ar Krona slimību 0. nedēļā ievadīta 80 mg adalimumaba piesātinošā deva un pēc tam 2. nedēļā ievadīta 40 mg adalimumaba deva nodrošina, ka indukcijas periodā serumā sasniegtā minimālā adalimumaba koncentrācija ir aptuveni 5,5 µg/ml. 0. nedēļā ievadīta 160 mg adalimumaba piesātinošā deva un pēc tam 2. nedēļā ievadīta 80 mg adalimumaba deva nodrošina, ka indukcijas periodā serumā sasniegtā minimālā adalimumaba koncentrācija ir aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri katru otro nedēļu saņēma 40 mg adalimumaba balstdevu, novērotais minimālais aktīvās vielas līmenis līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 7 µg/ml.

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

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

Eliminācija

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

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiķiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiķi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Netika veikti ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu, 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

Mononātrijs glutamāts
Sorbīts (E420)
Metionīns
Polisorbāts 80
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Atsevišķu Hulio pilnšļirci var uzglabāt līdz 8 nedēļām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja tā netiek izlietota 8 nedēļu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Hulio 20 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē ar automātisku adatas aizsargu. Šļirce izgatavota no cikloolefīna polimēra plastmasas ar aizbāzni (hlorbutilgumija) un adatu (nerūsējošā tērauda) ar adatas vāciņu (butil/diēna maisījuma polimēra un polipropilēna).

Iepakojumi:

1 pilnšļirce

2 pilnšļirces

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 3. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē **Error!**
Hyperlink reference not valid..Erreur ! Référence de lien hypertexte non

valide.<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 38,2 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Hulio 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 (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Hulio 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

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

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

Krona slimība bērniem

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

Čūlainais kolīts bērniem

Hulio 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 bērniem

Hulio ir indicēts acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem konvencionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Hulio jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Hulio. Pirms Hulio ordinēšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Hulio 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 Hulio.

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

Devas

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Vismaz 2 gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Hulio 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. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Ar entezītu saistīts artrīts

Vismaz 6 gadus veciem pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

3. tabula. Hulio deva pediatriskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

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

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

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 Hulio 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 Hulio, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Hulio 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 šīs indikācijas gadījumā bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Krona slimība bērniem

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

4. tabula. Hulio deva bērniem ar Krona slimību

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

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

<40 kg: 20 mg katru nedēļu.

≥40 kg: 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Hulio deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Uveīts bērniem

Vismaz 2 gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Hulio jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par Hulio lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

6. tabula. Hulio deva bērniem 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 Hulio, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir <30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošo devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošo devu. Nav klīnisku datu par Hulio piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

Hulio jāievada subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

40 mg devas ievadīšanai pacientiem ir pieejama arī 40 mg pildspalvveida šļirce un 40 mg pilnšļirce.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*; TNF) antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu darbības dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar adalimumabu, 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 Hulio 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 mikoze, piemēram, histoplazmozes, kokcidiodiomikoze vai blastomikoze, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Hulio terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

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

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listeriozes, legionelozes un pneimocistozes, dēļ.

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

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hulo visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva ("latenta") tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējas saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jānozīmē atbilstoši skrīninga testi (t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšana un rezultāti 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, Hulo terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos iepriekš minētos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Hulo 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.

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

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

Citas oportūnistiskas infekcijas

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

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

B hepatīta reaktivācija

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. Pacienti pirms ārstēšanas uzsākšanas ar adalimumabu jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacienti, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar adalimumabu, 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. Pacienti, kuriem rodas HBV reaktivācija, Hulo lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk 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 neirīta, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barré* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot adalimumaba lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Hulo lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacienti ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Hulo lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas, 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, Hulo lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīna līmeņa pazemināšanos vai efektora T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leikocītu skaitliskas izmaiņas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tai skaitā limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. 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 ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi parādīja dažādu ļaundabīgu jaunveidojumu daudzveidību, ieskaitot retus

ļauņdabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļauņdabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērņiem un pusauņžiem, kuros ārstē ar TNF-antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņēmti ziņojumi par retiēm 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 pieaugušiēm cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kuri ārstēti ar Hulio, nevar izslēgt hepatolienālas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļauņdabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē, vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļauņdabīgi jaunveidojumi adalimumaba terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar psoralēna + ultravioletā starojuma A (PUVA) terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Hulio un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela (*Merkel*) 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, tika novērots vairāk ļauņdabīgu jaunveidojumu gadījumu, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļauņdabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic 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, leukopēniju). Visiem pacientiem, Hulio lietošanas laikā parādoties par asins diskurāzijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver adalimumaba terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārņemšanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

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

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaicīgi 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

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu 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) adalimumabs jālieto piesardzīgi. Adalimumabs 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 Hulio jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

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

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

Kirurģiskas operācijas

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

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.

Pediātriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Hulio un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hulio un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 Hulio 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 pacientēm 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, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentāro barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana 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 no 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 Hulo 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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā 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 ankilozējoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kuri saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, 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 par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tai skaitā par leikozī, limfomu un hepatosplēnisko T šūnu limfomu (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; *HSTCL*)).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tie ir reti ziņojumi par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem

traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. Orgānu sistēmu klasifikācijas (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 fasciīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūniskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakano šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma **, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma **
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	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
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, elpas trūkums, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holecistiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (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	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , līhenoīda ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļa spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, pireksija ¹⁾
	Retāk	Iekaisums

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

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

** ieskaitot atklātus pētījumu turpinājumus.

1) to skaitā dati 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 pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Uveīts

Adalimumaba drošuma pamatdati pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu katru otro nedēļu, bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

Kontrolētos un atklātos adalimumaba pētījumos pieaugušajiem un bērniem 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 jaunveidojumi 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 jaunveidojumi. Turklāt 192 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 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 jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamības 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 karcinomu 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 pacientgadus, novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 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 hepatolienālās T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

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

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

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

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

3. fāzes adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas 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 $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu no 12 līdz 24 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

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

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

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

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatiopriņu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistīto blakusparādību lielāku sastopamību novēroja, lietojot adalimumaba un azatiopriņa/6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinājumā 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. 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 poliartrikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu

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

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas 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 novērtēja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci, 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 novērtēja 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 (vienu 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 pagarinājumā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/metotreksāta (MTX) katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kuri 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 pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas 497 pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā 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, kuri sasniedza Amerikas Reimatoloģijas Koledžas (*American College of Rheumatology*; ACR) 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām - slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Ar adalimumabu ārstēto pacientu procentuālais īpatsvars, kuri 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 kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

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

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

^b 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

^{**} p<0,01, adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

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

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

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

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 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 104. nedēļa	62,6% 56,0%	54,4% 49,3%	72,8% 69,4%	0,013 0,002	<0,001 <0,001	0,043 0,140

Atbildes reakcija	MTX n=257	Adalimumabs n=274	Adalimumabs/MTX n=268	p vērtība ^a	p vērtība ^b	p vērtība ^c
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 salīdzinājumā, 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 adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientiem (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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

Radiogrāfiskās izmaiņas

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 starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (TSS) un tā komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta terapijas pacientiem locītavu izmaiņas radiogrāfiski bija progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

Atklātā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresēšanās rādītāja samazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar *mSharp* 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 *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

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

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

^a metotreksāts.

^b metotreksāta un adalimumaba punktu skaita atšķirību 95% ticamības intervāls.

^c pamatojas uz kategoriju analīzi.

^d locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētās kopējās *Sharp* skalas 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 <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2– 7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7– 4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2– 2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētās kopējās *Sharp* skalas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nebija radiogrāfiskas progresēšanas, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros oriģinālos adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski 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 šo rezultātu. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes domēna 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 tika novērota 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 paaugstināšanās 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, kuri pabeidza pētījuma atklātās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīti pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēklaino psoriāzi ($\geq 10\%$ ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area*; BSA) iesaiste un PASI ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīti arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēklaino psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes 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 $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta globālā novērtējuma (*Physician Global Assessment*; PGA) punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto pētāmo personu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

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

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

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

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

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

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI75 atbildes reakciju, tika aprēķināts, pielāgojot pēc centra

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

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

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. 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}
PGA: tīrs/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

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

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

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātā pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem pēc papildu 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar vidējo laiku līdz recidīvam (“vidēja” vai sliktāka PGA samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc

16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija PGA “tīra” vai “minimāla” atbildes reakcija neatkarīgi no tā, vai tiem, pārtraucot lietošanu, bija vai nebija recidīvs (attiecīgi 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107] pacientu, kuriem, pārtraucot lietošanu, bija vai nebija recidīvs). Līdzīgs drošuma profils tika novērots atkārtotas terapijas laikā kā atcelšanas periodā.

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

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākamā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA 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 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta 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 14. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (BSA $\geq$ 10% (60% pacientu) un BSA<10% un $\geq$ 5% (40% pacientu)).

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

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Ar placebo kontrolgrupu		26. nedēļa Ar placebo kontrolgrupu		52. nedēļa Nemaskēts
	Placebo N=108	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=109	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrs/minimāls un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālās kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

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

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā tika vērtēta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, nav bijusi pietiekama atbildes

reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmiskās antibiotikas ārstēšanas kursu vai tas ir bijis kontradīcēts. HS-I un HS-II bija pacienti, kuriem bija II vai III *Hurley* stadijas sasilšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika vērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru turpmāko 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 (adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti, lai saņemtu placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Adalimumabu saņemušajā populācijā vidējais tā lietošanas ilgums bija 762 dienas. Viscaur visiem trīs pētījumiem pacienti veica ārēju antiseptisku apstrādi ik dienu.

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu nosusināšana tika novērtēta, izmantojot *hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem, iesaistoties pētījumā, sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk no 11 punktu skalas.

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

15. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc 12 nedēļām, HS pētījumi I un II

	HS I pētījums		HS II pētījums	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (<i>HiSCR</i>) ^a	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
≥30% ādas sāpju mazināšana ^b	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)*

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumabs salīdzinot ar placebo

^a Starp visiem randomizētajiem pacientiem.

^b Starp 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 vien var iedomāties.

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

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

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

16. tabula. Pacientu *HiSCR*^b sasniegšanas īpatsvars^a 24. un 36. nedēļā pēc adalimumaba iknedēļas terapijas izmīnām 12. nedēļā

	Placebo (terapijas pārtraukšana) N=73	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=70	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N=70
24. nedēļā	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. nedēļā	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacienti, kuriem pēc 12 nedēļām bija vismaz daļēja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar 40 mg adalimumabu katru nedēļu.

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

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumaba 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3%, 96. nedēļā tas bija 65,1%. Ilgstošas jeb 96 nedēļas ilgas adalimumaba 40 mg iknedēļas 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 adalimumaba 40 mg katru nedēļu, atgriezās līdzīgā līmenī, kā tas tika novērots pirms ārstēšanas pārtraukšanas (56,0%).

Krona slimība pieaugušajiem

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

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

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo 56 nedēļu kopējā pētījuma laikā. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (KSAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas rādītāji parādīti 17. tabulā.

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

	KS pētījums I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Adalimumabs 80/40 mg N=75	Adalimumabs 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumabs 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniskā remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības ir pāru proporcijas adalimumaba un placebo salīdzinājumi.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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.

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

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

18. 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
Klīniskā remisija	17%	40%*	47%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	27%	52%*	52%*
Pacienti bezsteroīdu remisijā ≥ 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
56. nedēļa	N=170	N=172	(N=157)
Klīniskā remisija	12%	36%*	41%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	17%	41%*	48%*
Pacienti bezsteroīdu remisijā ≥90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

** p<0,02 adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus

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

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

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts pieaugušajiem

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas – 40 mg devu katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga 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 kortikosteroīdu pamatterapija (perorāli prednizons devā 10–35 mg/dienā). Pacientiem pēc tam bija obligāts pakāpeniskas terapijas samazināšanas grafiks ar pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu līdz 19. nedēļai.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas 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 neefektivitātes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo terapiju (skatīt 19. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi uz ārstēšanas neveiksmes rādītāju, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Laika mediāna līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz ārstēšanas 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 ārstēšanas 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

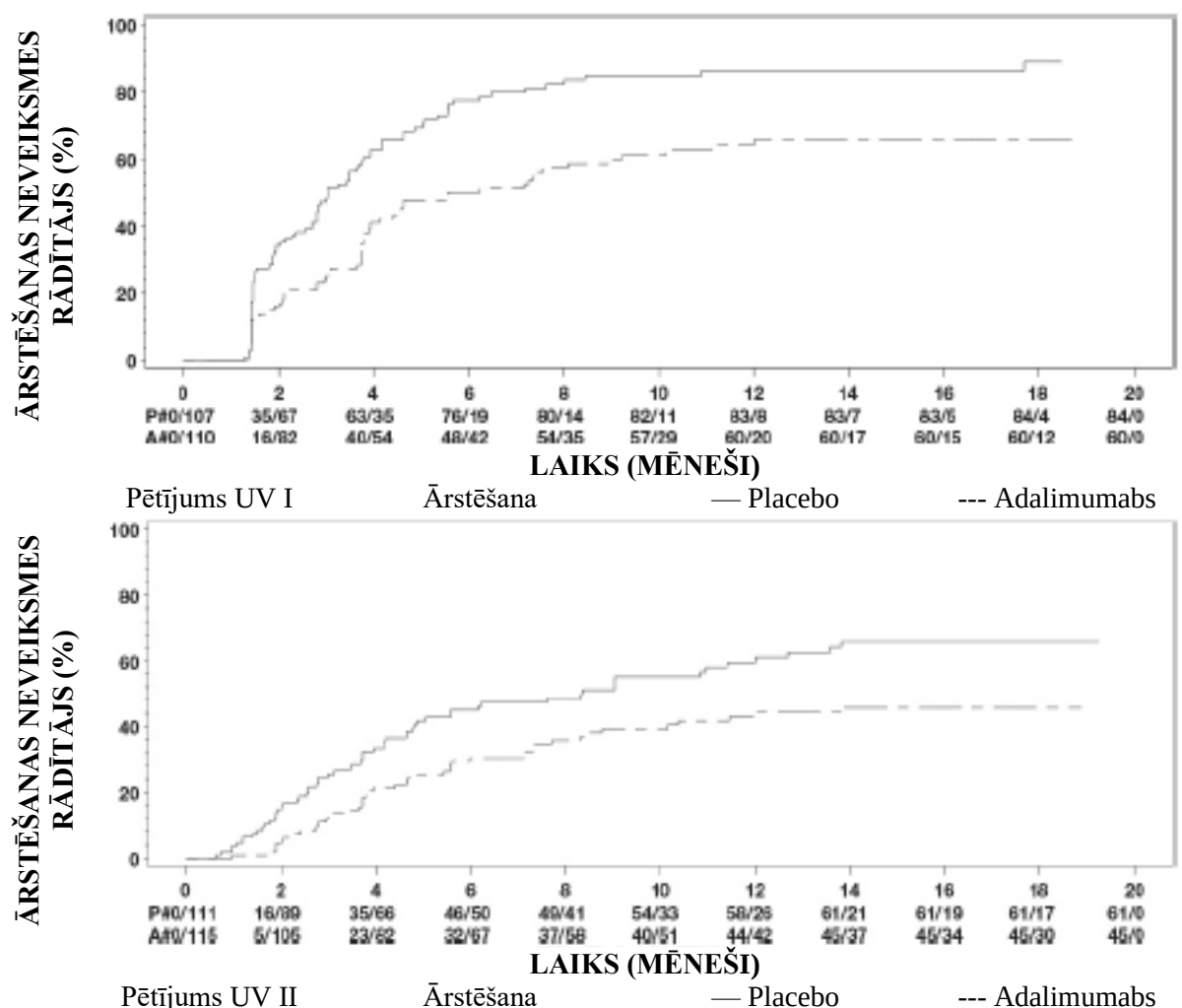
Piezīme: laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I) vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II) tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nevis terapijas neveiksme tika cenzēta izlēgšanas laikā.

^a Ar adalimumabu saistītā RA salīdzinājumā ar placebo atbilstoši proporcionālajam riska samazināšanās modelim.

^b Divpusējā *p* vērtība pēc *log rank* testa.

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

1. attēls: Kaplana-Meijera līknes, apkopojot laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I) un 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)



Piezīme: P# = Placebo (notikumu skaits/riska personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riska personu skaits).

Pētījumā UV I tika novērota statistiski nozīmīga katra komponenta neefektivitātes atšķirība, kura liecina par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo terapiju. Pētījumā UV II statistiski nozīmīga atšķirība tika novērota tikai redzes asumam, taču adalimumabam bija skaitliski labāki citu komponentu rādītāji.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai 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 $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par <5 zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas atbilda šiem rezumtātiem, taču iekļauto pacientu skaits samazinājās. Kopumā no pacientiem, kuri dalību pētījumā pārtrauca, 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 apakšvērtējumu adalimumaba terapijai bija skaitliski labāki

rezultāti, un tika novērota statistiski ticama vidējā atšķirība vispārējai redzei, sāpēm acīs, tuvredzībai, psihiskajai veselībai, kā arī kopējam punktu skaitam pētījumā UV I un vispārējai redzei un psihiskajai veselībai pētījumā UV II. Adalimumaba grupai nebija skaitliski labāki ar redzi saistītas ietekmes rezultāti krāsu redzei pētījumā UV I, kā arī krāsu redzei, perifēriskajai redzei un tuvredzībai pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Adalimumaba terapijas laikā var attīstīties adalimumaba antivielas.

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos nav.

Pediātriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēti 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 - ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma adalimumaba lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 20. tabulā.

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

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
No 4 līdz 7 gadiem	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
No 8 līdz 12 gadiem	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
No 13 līdz 17 gadiem	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

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

21. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n = 144), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 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 adalimumabu un MTX kombināciju, salīdzinot ar adalimumaba monoterapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, un pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, adalimumabs jālieto monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti atklātā, daudzcentru pētījumā 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartrikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaicīgi lietoja MTX, mazāk ziņoja, par kortikosteroīdu vai NPL lietošanu.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6–17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu adalimumabu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 24 mg/m² BSA maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes

un/vai jutīgums) procentuālās izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (procentuālo izmaiņu mediāna – 88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (*tender joint count*, TJC), pietūkušu locītavu skaita (*swollen joint count*, SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā 114 pediatrikajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts Ārsta vispārējā novērtējumā (*Physician global assessment*, PGA), ≥ 4 vai $> 20\%$ BSA iesaiste vai $> 10\%$ BSA 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 plauktu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

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

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

	MTX^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tīrs/minimāls ^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, kuri sasniedza PASI 75 un PGA novērtējumu tīrs vai minimāls bojājums, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t. i., PGA pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas, un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 pētāmajām personām) un PGA tīrs vai minimāls bojājums 52,6% gadījumu (10 no 19 pētāmajām personām).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls bojājums tika saglabāts 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, kuri 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 pediatrikajiem 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 pediatriem pacientiem 6 - 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) punktu skaits > 30 . Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (tai skaitā ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapijas devu, ņemot vērā pacienta sākotnējo ķermeņa masu: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ≥ 40 kg, un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām < 40 kg.

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

23. tabula. Balstterapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskās remisijas un klīniskās atbildes reakcijas (definētas kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) biežums ir parādīts 24. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītājs parādīts 25. tabulā.

24. tabula. Pediatrikais KS pētījums: PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

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

* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

25. tabula. Pediatriskais KS pētījums: kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru terapijas pārtraukšana un fistulu remisija

	Standarta deva 40/20 mg katru 2. ned.	Zema deva 20/10 mg katru 2. ned.	P vērtība ¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N = 33	N = 38	
26. nedēļa	84,8%	65,8%	0,066
52. nedēļa	69,7%	60,5%	0,420
Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana²	N = 60	N = 57	
52. nedēļa	30,0%	29,8%	0,983
Fistulu remisija ³	N = 15	N = 21	
26. nedēļa	46,7%	38,1%	0,608
52. nedēļa	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

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

³ definēta kā visu fistulu, kas sākotnējā stāvoklī drenējās, slēgšanās vismaz divās secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

Abās ārstēšanas grupās tika novērota statistiski nozīmīga ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielināšanās (uzlabojums), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un 26. un 52. nedēļu.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes rādītāju (tai skaitā IMPACT III) uzlabošanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā 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 (PCDAI), 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) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz konvencionālo terapiju vai kuriem bija šādas terapijas nepanesība. Aptuveni 16% pētījumā iekļauto pacientu pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija. Pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī saņēma kortikosteroīdus, bija atļauts pēc 4. nedēļas pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devu.

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

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

nedēļu (kon). Pirms pētījuma plānojuma grozīšanas vēl 12 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo saņēmēju grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analizē.

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

26. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Adalimumabs^a maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā	Adalimumabs^{b, c} maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā
	N = 30	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 adalimumaba 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 nesasniedzīgiem.		

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

27. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Adalimumabs^a maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Adalimumabs^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Ģlotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^b Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu ^c Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

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

28. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

	8. nedēļa	
	Adalimumabs^a maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Adalimumabs^{b, c} maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija pēc ČKAIB	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nedēļa	
	Adalimumabs^d maksimāli 40 mg kon N = 31	Adalimumabs^e maksimāli 40 mg kn N = 31
Klīniskā remisija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. ^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		

^c Neietverot nemaskētu adalimumaba 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 nerasniegušiem.

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 nerasniegušiem.

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

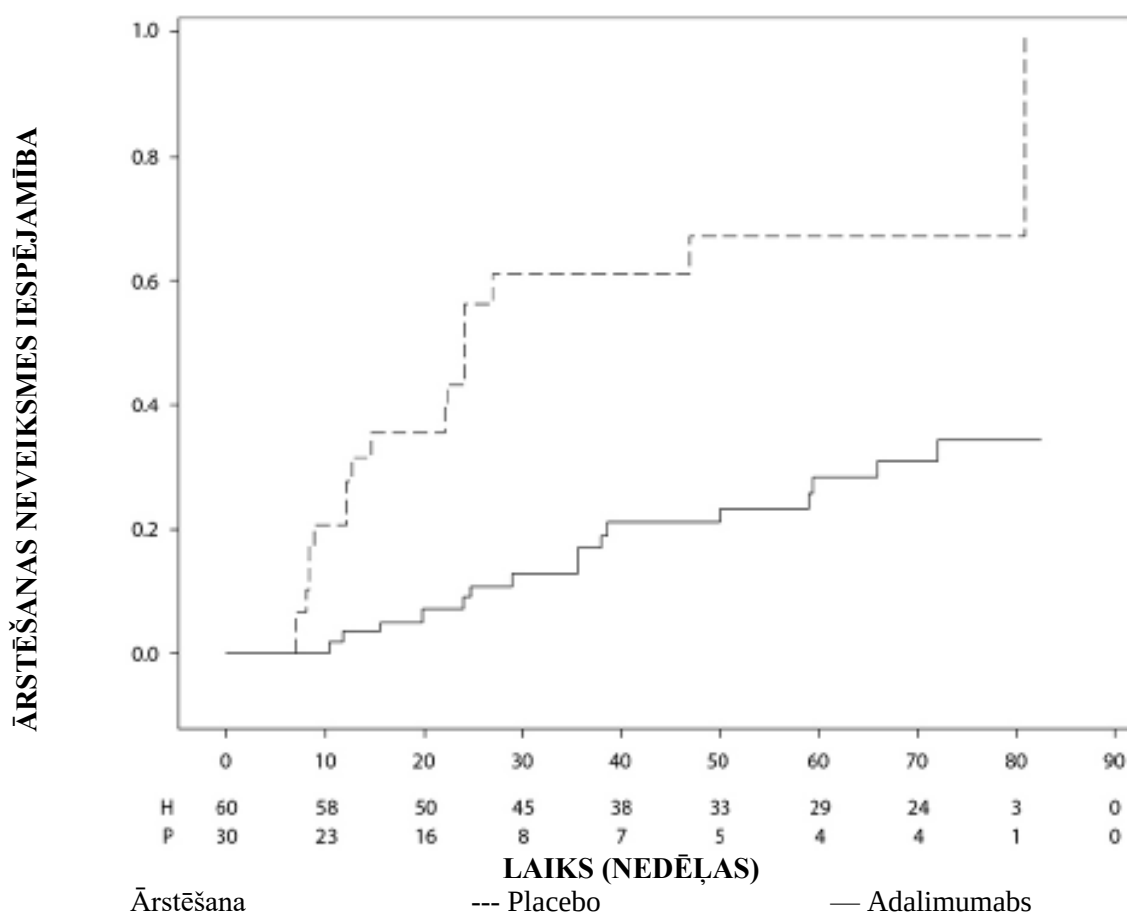
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēti randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ar aktīvu, ar JIA saistītu neinfekciozu priekšējās kameras uveītu, kuri bija refraktāri pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg).

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

2. attēls: Kaplan-Meijera līknes, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei bērnu uveīta pētījumā



Piezīme: P = Placebo (riska personu skaits); H = adalimumabs (riska personu skaits).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) devas subkutānas ievadišanas 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 terapijā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas, un 10,9 ±5,2 µg/ml (47,7% CV), lietojot kopā ar metotreksātu.

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

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

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriiskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ±SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4±5,85 µg/ml (79% CV).

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatrišķo

pacientu indikācijās (psoriāze bērniem, juvenīlais idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamais devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba lietošana var būt atkarīga no ķermeņa izmēra, pusaudžiem ar lielāku ķermeņa masu un nepietiekamu reakciju var būt ieteicams uzņemt pieaugušo devu – 40 mg reizi nedēļā.

Pediatriiskajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no 40 kg ķermeņa masas atskaites punkta. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti standartdevas (40/20 mg katru 2. ned.) vai mazas devas (20/10 mg katru 2. ned.) balstterapijas grupā attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas. 4. nedēļā sasniegtā vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

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

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriiskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenils idiopātiskais artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Klīniskie dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam nav pieejami. Prognozētā iedarbība liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatriiskajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), tika noteikta sakarība starp lietošanas biežuma un atbildes reakciju starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un PedACR 50 atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kas rada pusi maksimālās PedACR 50 atbildes reakcijas (EC_{50}) varbūtību, bija 3 μ g/ml (95% TI: 1–6 μ g/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un PGA neesoša vai minimāla slimības sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, ar šķietami līdzīgiem EC_{50} – aptuveni 4,5 μ g/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Pieaugušajie

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 bio 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 (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķīdumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31–96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 μ g/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 μ g/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.

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

Pieaugušie pacienti ar *hidradenitis suppurativa* saņēma adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un 80 mg 2. nedēļā, sasniedzot minimālo adalimumaba koncentrāciju serumā aptuveni 7 – 8 µg/ml 2. un 4. nedēļā. Līdzsvara koncentrācija serumā 12.–36. nedēļā bija aptuveni 8 – 10 µg/ml, saņemot adalimumaba 40 mg iknedēļas devu.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 40 mg adalimumaba devu 2. nedēļā, indukcijas periodā tika sasniegta minimālā adalimumaba koncentrācija serumā aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā adalimumaba 80 mg devu, indukcijas periodā tika sasniegta minimālā adalimumaba koncentrācija serumā 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.

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

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

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

Eliminācija

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

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo/perinatālo attīstību tika pētīta Makaka sugas pērtiķiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiķi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas augļa ietekmes pazīmes. Netika veikti ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes 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

Mononātrija glutamāts
Sorbīts (E420)
Metionīns
Polisorbāts 80
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
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 flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas (I klases stikla) flakonā, kas aprīkots ar gumijas aizbāzni (fluorpolimēru laminēta butila gumija), gofrēta alumīnija vāciņu un noņemamu plombu.

Katrs atsevišķais iepakojums satur 1 flakonu (0,8 ml sterila šķīduma), 1 tukšu, sterilu injicēšanas šļirci, 1 sterilu adatu, 1 sterilu flakona adapteri un 2 spirta salvetes.

Vairāku kastīšu iepakojums ar 2 flakoniem (2 iepakojumi pa 1).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 3. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra pilnšļircē vai pildspalvveida pilnšļircē satur 38,2 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Hulio kombinācijā ar metotreksātu ir 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.

Hulio 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 fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Hulio 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 (*disease-modifying anti-rheumatic*

drugs, DMARD). Hulio 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

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

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Psoriātiskais artrīts

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

Psoriāze

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hulio 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

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

Krona slimība bērniem

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

Čūlainais kolīts

Hulio ir indicēts vidēji smaga līdz smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai kam tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts bērniem

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

Uveīts

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

Uveīts bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Hulio jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Hulio. Pirms Hulio ordinēšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Hulio 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 Hulio.

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

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Hulio deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katrā otrajā nedēļā kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā. Hulio terapijas laikā jāturpina metotreksāta lietošana.

Hulio terapijas laikā 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 Hulio 40 mg devu katru otro nedēļu, varētu būt ieteicama 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. Jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Devas pārtraukšana

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

Pieejamie dati liecina, ka, atsākot lietot adalimumabu pēc 70 dienu vai ilgāka pārtraukuma, tiek panākta tikpat nozīmīga klīniskās atbildes reakcija un līdzīgs drošums, kā pirms devas pārtraukšanas.

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

Ieteicamā Hulio 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. Jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Psoriāze

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Hulio dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem sākotnēji ir 160 mg 1. dienā (ievadot četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2. nedēļas vēlāk - 15. dienā (ievadot divas 40 mg injekcijas 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). Antibiotiku lietošanu ārstēšanas laikā ar Hulio var turpināt, ja nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Hulio ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana bijusi pārtraukta, iespējams atkal atsākt Hulio terapiju ar 40 mg iknedēļas devu vai 80 mg katru otro nedēļu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Krona slimība

Ieteicamā Hulio sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un 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), un pēc tam 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Hulio terapiju un atjaunojas slimības pazīmes un simptomi, Hulio 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 vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, lietojot 40 mg katru otro nedēļu, var būt ieteicama devas palielināšana līdz 40 mg Hulio katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Hulio sākotnējās dozēšanas shēma mērena līdz izteikta čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četrās 40 mg injekcijās vienā dienā vai divās 40 mg injekcijās dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā.

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

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

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 2–8 ārstēšanas nedēļās. Hulio terapiju nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērota atbildes reakcija.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Uveīts

Ieteicamā Hulio sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, ārstēšanu turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas. Pieredze ārstēšanas uzsākšanā tikai ar adalimumabu ir ierobežota. Hulio terapiju var sākt, kombinējot ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietoto kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām, sākot divas nedēļas pēc Hulio terapijas sākšanas.

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajā pacientu populācijā adalimumaba iedarbība nav pētīta. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Vismaz divus gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu ieteicamā Hulio deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Hulio 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. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Ar entezītu saistīts artrīts

Vismaz sešus gadus veciem pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Hulio katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

3. tabula. Hulio deva pediatriiskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz <30 kg	Sākusdeva ir 20 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākusdevas ievadīšanas
≥30 kg	Sākusdeva ir 40 mg, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 2. nedēļu pēc sākusdevas ievadīšanas

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

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 Hulio 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 Hulio, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Hulio 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 šīs indikācijas gadījumā bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Krona slimība bērniem

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

4. tabula. Hulio deva bērniem ar Krona slimību

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

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

<40 kg: 20 mg katru nedēļu.

≥40 kg: 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Hulio deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Uveīts bērniem

Vismaz 2 gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Hulio ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Hulio jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par Hulio lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

6. tabula. Hulio deva bērniem 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 Hulio, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir <30 kg, var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥30 kg, var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Nav klīnisku datu par Hulio piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejams arī citu stiprumu un/vai zāļu formu Hulio.

Lietošanas veids

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

Pacienti, kuriem jāievada mazāk par pilnu 40 mg devu, ir pieejams 40 mg pediatrikais flakons.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*; TNF) antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu darbības dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar adalimumabu, 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 Hulio 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 mikoze, piemēram, histoplazmozes, kokcidiodiomikoze vai blastomikoze, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Hulio terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

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

Nopietnas infekcijas

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

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

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hulo visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva ("latenta") tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jānozīmē 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, Hulo terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos iepriekš minētos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Hulo 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.

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

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

Citas oportūnistiskas infekcijas

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

Pacientiem, kuriem parādās 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 Hulo lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem diagnostiku un empīrisku pretsēnīšu terapijas nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu ar invazīvām sēnīšu infekcijām aprūpē.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tai skaitā adalimumaba ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar adalimumabu 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 Hulo, 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, Hulio lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk 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 neirīta, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barré* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot adalimumaba lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Hulio lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Hulio lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas, 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, Hulio lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tai skaitā limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija neliela. 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 ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

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

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti 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 zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kuri ārstēti ar Hulio, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem anamnēzē vai tādi, kuros pacienti, kam radušies ļaundabīgi jaunveidojumi adalimumaba terapijas laikā, turpinātu

ārstēšanu. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar psoralēna + ultravioletā starojuma A (PUVA) terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Hulio un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela (*Merkel*) 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, tika novērots vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu gadījumu, 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 jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozejošu holangītu) vai 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, leukopēniju). Visiem pacientiem, Adalimumaba lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Hulio terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārnesanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

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

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

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

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

Ķirurģiskas operācijas

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

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.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Adalimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 Hulio devas lietošanas.

Grūtniecība

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

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA pacientēm 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, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentāro barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) 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 no 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 Hulio 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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā 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 ankilozējoša spondilīta (AS) radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kuri saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, 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 par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tai skaitā par leikozī, limfomu un hepatosplēnisko T šūnu limfomu (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; *HSTCL*)).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tie ir reti ziņojumi par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. Orgānu sistēmu klasifikācijas (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 fasciīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūniskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakano šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Līmfoma ^{**} , parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma ^{**}
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T-šūnu līmfoma ¹⁾ , Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
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, elpas trūkums, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksofoliatīvi 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	<i>Erythema multiforme</i> (multiformā eritēma) ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾

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

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

** ieskaitot atklātus pētījumu turpinājumus.

¹⁾ tai skaitā dati 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 pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Uveīts

Adalimumaba drošuma pamatdati pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu katru otro nedēļu, bija atbilstoši jau zināmiem adalimumaba drošuma pamatdatiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

Kontrolētos un atklātos adalimumaba pētījumos pieaugušajiem un bērniem 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 izpaušmi.

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši

adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža gadījumu sastopamības 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 karcinomu 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 jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 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 hepatolienālās T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

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

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

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

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

3. fāzes adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas 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 $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu no 12 līdz 24 nedēļām ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu, un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

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

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

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

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistīto blakusparādību lielāku sastopamību novēroja, lietojot adalimumaba un azatioprīna/6-merkaptopurīna kombināciju salīdzinājumā 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. 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 poliartrikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

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

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas 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 novērtēja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas 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 katru otro vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III novērtēja 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 (vienu 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/metotreksāta (MTX) katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kuri 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 pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas 497 pacienti pētījuma atvērtajā pagarinātajā 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, kuri sasniedza Amerikas Reimatoloģijas Koledžas (*American College of Rheumatology*; ACR) 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām - slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Ar adalimumabu ārstēto pacientu procentuālais īpatsvars, kuri 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 kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

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

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

^b 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu

^c MTX = metotreksāts

^{**} p<0,01, adalimumabs, salīdzinot ar placebo

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

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti adalimumaba

40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientam (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, kuri saņēma placebo plus standarta aprūpi ($p<0,001$).

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

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 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 metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājumā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^b p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājumā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^c p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājumā, 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 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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

Radiogrāfiskās izmaiņas

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

Atklātā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresēšanās rādītāja samazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 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 *mSharp* 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 *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

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

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

^a metotreksāts

^b metotreksāta un adalimumaba punktu skaita atšķirību 95% ticamības intervāls.

^c pamatojas ar kategoriju analīzi.

^d locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētās kopējās *Sharp* skalas 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 <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2– 7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7– 4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2– 2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētās kopējās *Sharp* sklas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nebija radiogrāfiskas progresēšanas, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros oriģinālos adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski 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 šo rezultātu. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes domēna 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 tika novērota 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 paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF-36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai. No 250 pacientiem, kuripabeidza 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 kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, un 37 (9,4%) pacienti - ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Pētāmās personas ($n = 215$, 54,7%), kuras 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās

nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstētas kā tādas, kurām dubultmaskētajās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski ticamu ankilozejošā 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 mazināšana**

Atbildes reakcija	Placebo N=107	Adalimumabs N=208
ASAS ^a 20		
2. nedēļā	16%	42% ***
12. nedēļā	21%	58% ***
24. nedēļā	19%	51% ***
ASAS 50		
2. nedēļā	3%	16% ***
12. nedēļā	10%	38% ***
24. nedēļā	11%	35% ***
ASAS 70		
2. nedēļā	0%	7% **
12. nedēļā	5%	23% ***
24. nedēļā	8%	24% ***
BASDAI ^b 50		
2. nedēļā	4%	20% ***
12. nedēļā	16%	45% ***
24. nedēļā	15%	42% ***

***, ** Statistiski ticami pie $p < 0,001$, $< 0,01$ visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos 2., 12. un 24. nedēļā

^a Novērtējums ankilozejošā spondilīta gadījumā

^b Bāta ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija statistiski ticami lielāka uzlabošanās, kas saskaņā ar SF-36 un Ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes aptauju (ASQoL) saglabājās līdz 24. nedēļai.

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā SA pētījumā II 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozejošo 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 ārstēšanas pārtraukšanas pētījums pacientiem ar nr-axSpA, kuri bija sasnieguši remisiju adalimumabam terapijas atklātajā fāzē.

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba lietošanu 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] 6,4 bija pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu, un 6,5 tiem, kuri saņēma placebo), kuriem bijusi 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 pat 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (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 Starptautiskās spondiloartrīta biedrības vērtējums

^b Bāta 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 augsta jutīguma C-reaktīvais proteīns (mg/l)

^g n=73 placebo, un n=70 adalimumabs

^h Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs

ⁱ n=84 placebo un adalimumabs

^j n=82 placebo, un n=85 adalimumabs

***, **, * Statistiski nozīmīga vērtība attiecīgi $p < 0,001$, $< 0,01$ un $< 0,05$ visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

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

Iekaisuma inhibīcija

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

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

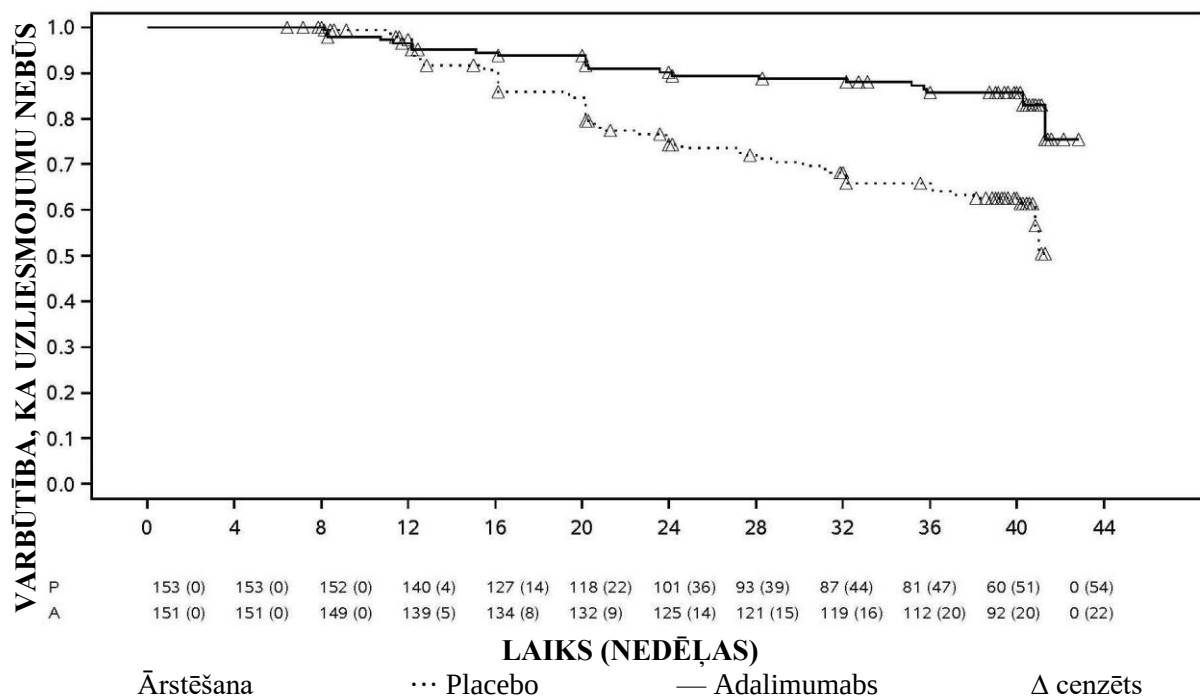
Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ≥ 2 NPL vai to nepanesība, vai

kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas 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 adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījums kopā ilga 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumaba 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais daudzums, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS $\geq 2,1$ divās secīgās vizītēs ar 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 (riskā pacientu skaits (ar uzliesmojumu)); A = adalimumabs (riskā pacientu skaits (ar uzliesmojumu)).

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

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

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

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

^a Starptautiskās spondiloartrīta biedrības vērtējums.

^b Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d Daļējs uzliesmojums ir definēts kā ASDAS $\geq 1,3$, bet $< 2,1$ divās secīgās vizītēs.

***, ** Statistiski nozīmīga vērtība attiecīgi $p < 0,001$ un $< 0,01$, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos - PsA pētījumā I un II - adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kurš 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 katru otro nedēļu tika ievadīti 40 mg adalimumaba.

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

15. tabula. ACR atbildes reakcija placebo kontrolētos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu 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%***	NP	NP
ACR 50				
12. nedēļa	4%	36%***	2%	25%***
24. nedēļa	6%	39%***	NP	NP
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	NP	NP

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

* $p < 0,05$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem

N — nav piemērojams

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

Psoriātiskā artrīta 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

izmantots modificētas kopējās *Sharp* skala punktu skaits (mTSS - *modified Total Sharp Score*), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t. i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, mazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā $\pm$ SN) pārmaiņas $0,8 \pm 2,5$ placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84% ar adalimumabu ārstētām pētāmajām personām, kurām radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai ($n=102$), neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu arī 144. terapijas nedēļā.

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski 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 pat 136. nedēļai.

Psoriāze

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ ķermeņa virsmas laukuma (*Body Surface Area*; BSA) iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* — PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

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

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

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

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

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

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

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI75 atbildes reakciju, tika aprēķināts, pielāgojot pēc centra

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

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

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. 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}
PGA: tīrs/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

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

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

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātā pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem pēc papildu 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA tīras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

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

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

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA 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 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta 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 (BSA $\geq$ 10% (60% pacientu) un BSA<10% un $\geq$ 5% (40% pacientu)).

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

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26. nedēļa		52. nedēļa
	Ar placebo kontrolgrupu		Ar placebo kontrolgrupu		Nemaskēts
	Placebo N=108	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=109	Adalimumab s 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrs/minimāls un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālās kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika vērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo 160 mg devu 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru

turpmāko 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 (adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo no 12. līdz 35. nedēļai). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti, lai saņemtu placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos, bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Adalimumabu saņemumušajā populācijā vidējais tā lietošanas ilgums bija 762 dienas. Viscaur visiem trīs pētījumiem pacienti veica ārēju antiseptisku apstrādi ik dienu.

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu nosusināšana tika novērtēta, izmantojot *hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildi (HiSCR; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistīta ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem, iesaistoties pētījumā, sākotnējais stāvokļa novērtējums 11 punktu skalā bija 3 punkti vai vairāk.

Nozīmīgi lielāks pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza HiSCR 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. 12. nedēļā HS-II pētījumā nozīmīgi lielāks pacientu skaits piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (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
<i>Hidradenitis suppurativa</i> 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 Starp visiem randomizētiem pacientiem.

^b Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākotnējā stāvokļa novērtējumu ≥ 3 , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0–10, kur 0 = nav ādas sāpju, 10 = visstiprākās ādas sāpes, kādas vien var iedomāties.

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

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

Pacientiem, kuriem pēc 12 nedēļām bija vismaz daļēja atbildes reakcija uz 40 mg adalimumaba lietošanu katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 36. nedēļā bija augstāks tiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 20. tabulā).

20. tabula. Pacientu *HiSCR*^b sasniegšanas īpatsvars^a 24. un 36. nedēļā pēc adalimumaba iknedēļas terapijas izmaiņām 12. nedēļā

	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 Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

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

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu katru nedēļu *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3%, 96. nedēļā tas bija 65,1%. Ilgstošas jeb 96 nedēļu ilgas adalimumaba 40 mg iknedēļas 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 tas tika novērots pirms ārstēšanas pārtraukšanas (56,0%).

Krona slimība

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

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā KSAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos — KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija zudusi atbildes reakcija vai 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 KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo 56 nedēļu kopējā pētījuma laikā. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (KSAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas rādītāji parādīti 21. tabulā.

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

	KS pētījums I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: Infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N=74	Adalimumabs 80/40 mg N=75	Adalimumabs 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumabs 160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniskā remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības ir pāru proporcijas adalimumaba un placebo salīdzinājumi

* p<0,001

** p<0,01

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

KS pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija, un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija lietojuši citus TNF-antagonistus. 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 tika statistiski ticami samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otru nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniskā remisija	17%	40%*	47%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	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
Klīniskā remisija	12%	36%*	41%*
Klīniskā atbildes reakcija (CR100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju ≥90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

** p<0,02 adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus

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

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

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

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

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumabu 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumabu 0. nedēļā, un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definēta kā Meijo indekss ≤ 2 bez apakšrezultātiem >1) tika vērtēta 8. nedēļā.

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

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo statistiski procentuāli biežāk UC-I pētījumā (18% salīdzinot ar 9%, attiecīgi $p=0,031$) un UC-II pētījumā (17% salīdzinot ar 9%, attiecīgi $p=0,019$). UC-II pētījumā starp adalimumaba terapijas pacientiem, kuriem 8. nedēļā bija remisija, 52. nedēļā remisija bija 21/41 (51%) pacientiem.

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

23. tabula. Atbildes reakcija, remisija un gļotādas atveseļošanās UC-II pētījumā (procentuāls pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned.
52. nedēļa	N=246	N=248
Klīniskā atbildes reakcija	18%	30%*
Klīniskā remisija	9%	17%*
Gļotādas atveseļošanās	15%	25%*
Bezsteroīdu remisija ≥ 90 dienas ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
8. un 52. nedēļa		
Ilgstoša atbildes reakcija	12%	24%**
Ilgstoša 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 $\geq 30\%$, un rektālās asiņošanas apakšrezultāta [rectal bleeding subscore — RBS] samazināšanās ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1;

* $p < 0,05$ adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

** $p < 0,001$ adalimumaba, salīdzinot ar placebo pāru attiecības salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 47% bija atbildes reakcija, 29% bija remisija, 41% bija gļotādas atveseļošanās, un 52. nedēļā 20% bija remisijā bez steroidiem ≥ 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% placebo un 10% ar adalimumabu ārstētie.

Pacientiem 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

52 nedēļu ilgajā pētījumā UC-I un UC-II laikā ar adalimumabu ārstētai grupai tika novērots mazāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits salīdzinājumā ar placebo grupu. Visu cēloņu izraisīto hospitalizāciju skaits adalimumaba terapijas grupā bija 0,18 vienā pacientgadā, salīdzinājumā ar 0,26 vienā pacientgadā placebo grupā; ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija attiecīgi 0,12 vienā pacientgadā, salīdzinājumā ar 0,22 vienā pacientgadā.

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas - 40 mg devu katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga 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 kortikosteroīdu pamatterapija (perorāls prednizons devā 10–35 mg/dienā). Pacientiem pēc tam bija obligāts pakāpeniskas terapijas samazināšanas grafiks ar pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas 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 korigētā 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 neefektivitātes 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 uz ārstēšanas neveiksmes rādītāju, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Laika mediāna līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz ārstēšanas 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 ārstēšanas 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

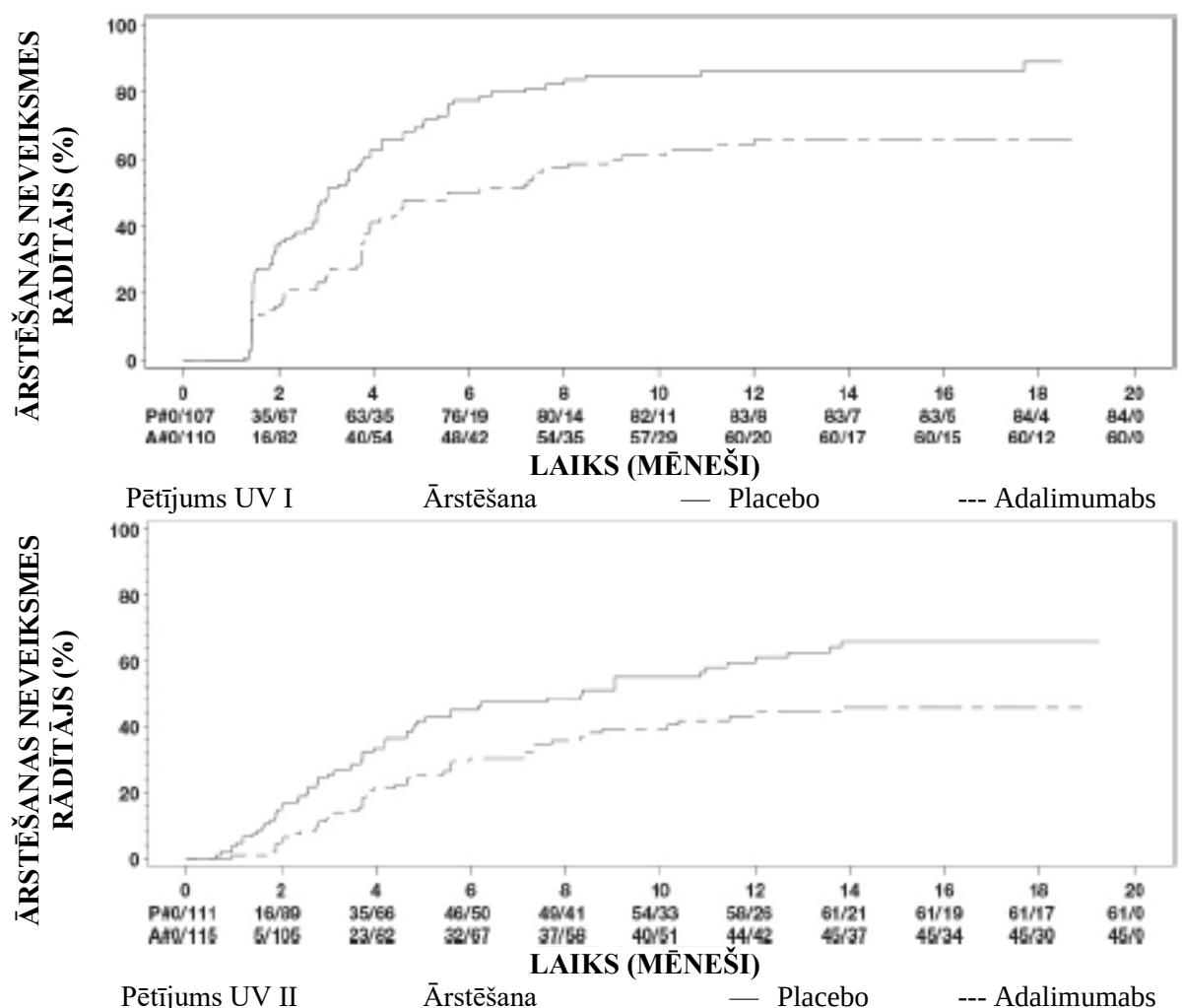
Piezīme: laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I) vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II) tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nevis ārstēšanas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a Ar adalimumabu saistītā RA salīdzinājumā ar placebo atbilstoši proporcionālajam riska samazināšanās modelim.

^b Ddivpusēja P vērtība pēc *log rank* testa.

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

2. attēls: Kaplana–Meijera līknes, apkopojot laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I) un 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)



Piezīme: P# = placebo (notikumu skaits/riska personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riska personu skaits).

Pētījumā UV I tika novērota statistiski nozīmīga katra komponenta neefektivitātes atšķirība, kura liecina par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo terapiju. Pētījumā UV II statistiski nozīmīga atšķirība tika novērota tikai redzes asumam, taču adalimumabam bija skaitliski labāki citu komponentu rādītāji.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai 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 $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies, vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par <5 zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas atbilda šiem rezumatītiem, taču iekļauto pacientu skaits samazinājās. Kopumā no pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšvērtējumu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, un

tika novērota statistiski ticama vidējā atšķirība vispārējai redzei, sāpēm acīs, tuvredzībai, psihiskajai veselībai, kā arī kopējam punktu skaitam pētījumā UV I un vispārējai redzei un psihiskajai veselībai pētījumā UV II. Adalimumaba grupai nebija skaitliski labāki ar redzi saistītas ietekmes rezultāti krāsu redzei pētījumā UV I, kā arī krāsu redzei, perifēriskajai redzei un tuvredzībai pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Adalimumaba terapijas laikā var attīstīties anti-adalimumaba antivielas.

Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos nav.

Pediātriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēti 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 - ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma adalimumaba lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas NPL un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² 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, parādīts 25. tabulā.

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

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
No 4 līdz 7 gadiem	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
No 8 līdz 12 gadiem	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
No 13 līdz 17 gadiem	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā bija Pediātriskā ACR 30 atbildes reakcija, bija piemēroti randomizācijai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ≥ 3 no 6 Pediātriskā ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $> 30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai 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 rezultāti				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi 32 nedēļu perioda beigās ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n = 144), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension* - atklātajā pagarinājuma) 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 mazāk pacientiem izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumaba un MTX kombināciju, salīdzinot ar adalimumaba monoterapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, un pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, adalimumabs jālieto monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti atklātā, daudzcentru pētījumā 32 bērniem (vecumā no 2–< 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliarikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumabu katru otro nedēļu kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaicīgi lietoja MTX, mazāk ziņoja par kortikosteroīdu vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6–17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu adalimumabu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija

atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 24 mg/m² BSA maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) procentuālās izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (procentuālo izmaiņu mediāna – 88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (*tender joint count*, TJC), pietūkušu locītavu skaita (*swollen joint count*, SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriiskajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (noteiktu ar PGA ≥ 4 vai $> 20\%$ BSA iesaisti, vai $> 10\%$ BSA iesaisti ar ļoti lieliem bojājumiem, vai PASI ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plauktu/pēdu iesaisti), kuri 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, kuri bija randomizēti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram, PASI 75), nekā tiem, kuri tika randomizēti 0,4 mg/kg lietošanai katru otro nedēļu vai MTX lietošanai.

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

	MTX^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tīrs/minimāls ^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, kuri sasniedza PASI 75 un PGA novērtējumu tīrs vai minimāls bojājums, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t. i., PGA 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 pētāmajām personām) un PGA tīrs vai minimāls bojājums 52,6% gadījumu (10 no 19 pētāmajām personām).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls bojājums tika saglabāts 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 adalimumaba iedarbība pamatā ir līdzīga kā pieaugušajiem, kas pakļauti tādai pašai zāļu darbības intensitātei. Ieteicamās adalimumaba devas lietošanas drošums pusaudžu vecuma HS populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma raksturojumu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatriiskajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

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

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapijas devu, ņemot vērā pacienta sākotnējo ķermeņa masu: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ≥ 40 kg, un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām <40 kg.

4. nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas, lai saņemtu 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 katru 2. ned.	20 mg katru 2. ned.
≥ 40 kg	20 mg katru 2. ned.	40 mg katru 2. ned.

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskās remisijas un klīniskās atbildes reakcijas (definētas kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) biežums ir parādīts 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītājs parādīts 30. tabulā.

29. tabula. Pediatrikais KS pētījums: PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

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

* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

30. tabula. Pediatrikais KS pētījums: kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru terapijas pārtraukšana un fistulu remisija

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

¹ p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

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

³ definēta kā visu fistulu, kas sākotnējā stāvoklī drenējās, slēgšanās vismaz divās secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

Abās ārstēšanas grupās tika novērota statistiski nozīmīga ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielināšanās (uzlabojums), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un 26. un 52. nedēļu.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes rādītāju (tai skaitā IMPACT III) uzlabošanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā 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 (PCDAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts bērniem

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

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

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

nedēļu (kon). Pirms pētījuma plānojuma grozīšanas vēl 12 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo saņēmēju grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analizē.

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Adalimumabs^a maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā	Adalimumabs^{b, c} maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā
	N = 30	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 adalimumaba 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.		

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumaba 40 mg maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg 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 $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana pēc PMI (definēta kā Meijo endoskopijas rezultāts ≤ 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	Adalimumabs^b maksimāli 40 mg katru nedēļu
	N = 31	N = 31

Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Ģlotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^b Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu ^c Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (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 adalimumaba 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. ^d Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^e Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

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

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

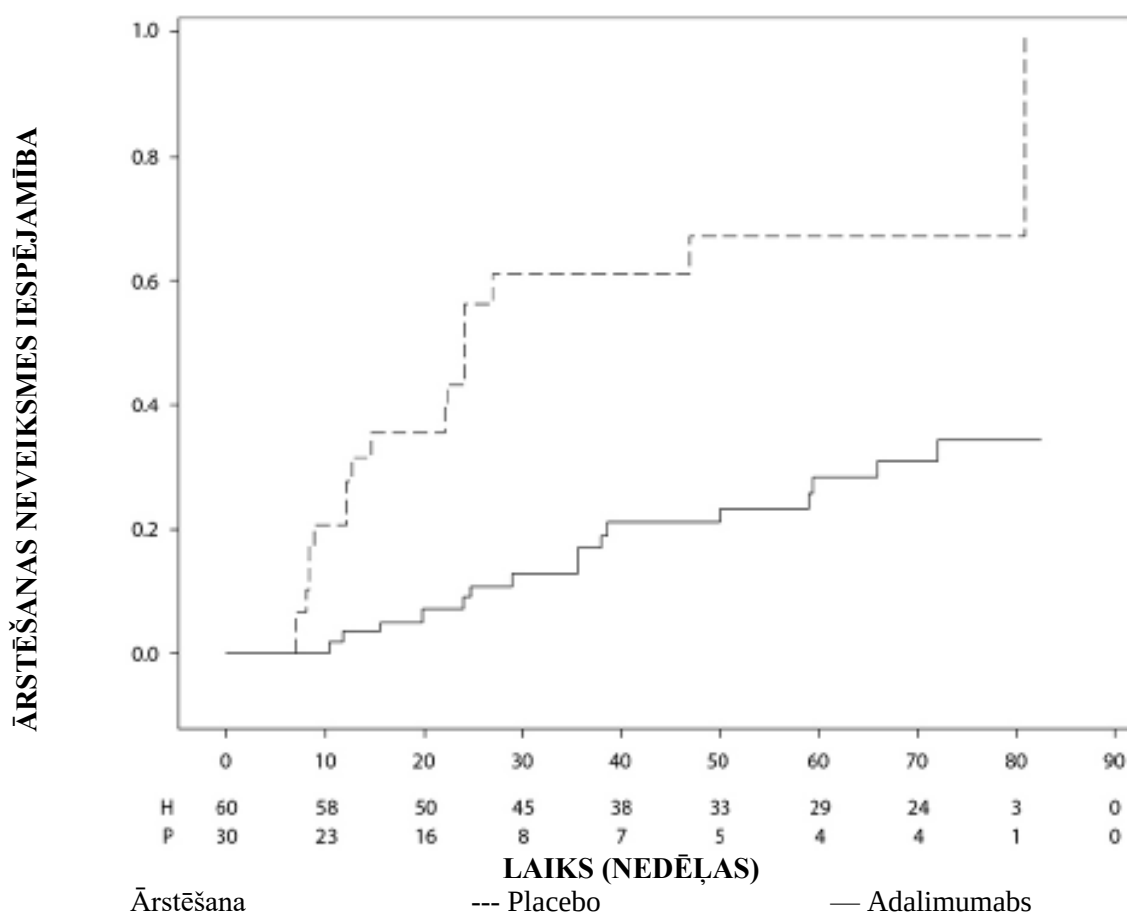
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ar aktīvu, ar JIA saistītu neinfekciozu priekšējās kameras uveītu, kuri bija refraktāri pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju. Pacienti katru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

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

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 3. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir < 0,0001). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņemušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75%) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95% TI: 0,12; 0,49]).

3. attēls: Kaplan–Meijera līknes, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei bērnu uveīta pētījumā



Piezīme: P = placebo (riska personu skaits); H = adalimumabs (riska personu skaits)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bio 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 (V_{ss}) 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/m² (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 terapijā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), lietojot kopā ar metotreksātu.

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

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6–17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ±6,6 µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas, 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 40 mg adalimumabu 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 pediatriiskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ±SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4±5,85 µg/ml (79% CV).

Pieaugušie pacienti ar *hidradenitis suppurativa* saņēma adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, sasniedzot minimālo adalimumaba koncentrāciju serumā aptuveni 7 līdz 8 µg/ml 2. un 4. nedēļā. Līdzsvara koncentrācija serumā 12.–36. nedēļā bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot adalimumaba 40 mg iknedēļas devu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatriisko pacientu indikācijās (psoriāze bērniem, juvenīlais idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba lietošana var būt atkarīga no ķermeņa izmēra, pusaudžiem ar lielāku ķermeņa masu un nepietiekamu reakciju var būt ieteicams uzņemt pieaugušo devu - 40 mg vienu reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 40 mg adalimumaba devu 2. nedēļā, indukcijas periodā tika sasniegta minimālā adalimumaba koncentrācija serumā aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā adalimumaba 80 mg devu, indukcijas periodā tika sasniegta minimālā adalimumaba koncentrācija serumā 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.

Pediatriiskajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no 40 kg ķermeņa masas atskaites punkta. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti standartdevas (40/20 mg katru 2. ned.) vai mazas devas (20/10 mg katru 2. ned.) balstterapijas grupā attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas. 4. 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, kuri turpināja ārstēšanu ar adalimumabu vienu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kuru deva tika palielināta no ievadīšanas vienu 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 80 mg 2. nedēļā, 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 pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu, vidējā minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. Pacientiem, kas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu, vidējā ($\pm$ SN) minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

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

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Klīniskie dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam nav pieejami. Prognozētā iedarbība liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

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

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), tika noteikta sakarība starp lietošanas biežuma un atbildes reakciju starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un PedACR 50 atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kas rada pusi maksimālās PedACR 50 atbildes reakcijas (EC_{50}) varbūtību, bija 3 µg/ml (95% TI: 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un PGA neesoša vai minimāla slimības sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, ar šķietami līdzīgiem EC_{50} - aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Eliminācija

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

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo/perinatālo attīstību tika pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas augļa ietekmes pazīmes. Netika veikti ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes 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

Mononātrijs glutamāts
Sorbīts (E420)
Metionīns
Polisorbāts 80
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Atsevišķu Hulio pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 8 nedēļām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāsglaba no gaismas un jāiznīcina, ja tā netiek izlietota 8 nedēļu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē ar automātisku adatas aizsargu. Šļirce izgatavota no cikloolefīna polimēra plastmasas ar aizbāzni (hlorbutilgumija) un adatu (nerūsējošā tērauda) ar adatas vāciņu (butil/diēna maisījuma polimēra un polipropilēna).

Iepakojumi:

1 pilnšļirce (ar 2 spirta salvetēm)
2 pilnšļirces (ar 2 spirta salvetēm)
4 pilnšļirces (ar 4 spirta salvetēm)
6 pilnšļirces (ar 6 spirta salvetēm)
1 pilnšļirce
2 pilnšļirces
4 pilnšļirces
6 pilnšļirces

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pilnšļirci. Pildspalvveida šļirces iekšpusē esošā šļirce sastāv no cikloolefīna polimēra plastmasas šļirces ar

aizbāzni (hlorbutilgumija) un adatu (nerūsējošā tērauda) ar adatas vāciņu (butil/diēna maisījuma polimēra un polipropilēna).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (ar 2 spirta salvetēm)
- 2 pildspalvveida pilnšļirces (ar 2 spirta salvetēm)
- 4 pildspalvveida pilnšļirces (ar 4 spirta salvetēm)
- 6 pildspalvveida pilnšļirces (ar 6 spirta salvetēm)
- 1 pildspalvveida pilnšļirce
- 2 pildspalvveida pilnšļirces
- 4 pildspalvveida pilnšļirces
- 6 pildspalvveida pilnšļirces

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1319/001 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/002 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/003 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/18/1319/004 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/005 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/006 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/020

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 3. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJSI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJSI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japāna

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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**

Pirms Hūlio tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem. Izglītojošā programma sastāv no pacienta atgādinājuma kartītes.

Pacienta atgādinājuma kartītēs (pieaugušo un bērnu) jābūt iekļautai pamatinformācijai par:

- smagām infekcijām;
- tuberkulozi;
- vēzi;
- centrālās nervu sistēmas slimībām;
- vakcināciju.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE – PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu (E420), metionīnu, polisorbātu 80, sālskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

Tikai vienai lietošanas reizei.
Lietošanai bērniem.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/18/1319/009 1 pilnšļirces iepakojums
EU/1/18/1319/010 2 pilnšļirču iepakojums

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Hulio 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hulio 20 mg injekcija
adalimumabum
S.C.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE — VIENA FLAKONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
adalimumabum

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

0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu (E420), metionīnu, polisorbātu 80, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

1 sterila injekcijas šļirce

1 sterila adata

1 sterils flakona adapteris

2 spirta salvetes

[Teksts uz paplātes kastītē:]

Hulio

Flakons

Injekcijas šļirce

Adata

Flakona adapteris

Zāļu lietošanas instrukcija

Spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1319/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLAIS 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

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE — VAIRĀKU FLAKONU IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
adalimumabum

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

Katrs 0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu (E420), metionīnu, polisorbātu 80, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 2 iepakojumi ar 1 flakonu katrā

Katra iepakojuma saturs:

1 flakons

1 sterila injekcijas šļirce

1 sterila adata

1 sterils flakona adapteris

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Katrs iepakojums ir paredzēts 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 flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1319/007 2 flakoni (2 iepakojumi ar 1 flakonu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE - VAIRĀKU FLAKONU IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
adalimumabum

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

0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu (E420), metionīnu, polisorbātu 80, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

1 sterila injekcijas šļirce

1 sterila adata

1 sterils flakona adapteris

2 spirta salvetes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

[Teksts uz paplātes kastītē:]

Hulio

Flakons

Injekcijas šļirce

Adata

Flakona adapteris

Zāļu lietošanas instrukcija

Spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1319/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcijām
adalimumabum
S.C.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE — PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu(E420), metionīnu, polisorbātu 80, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce, 2 spirta salvetes
2 pilnšļirces, 2 spirta salvetes
4 pilnšļirces, 4 spirta salvetes
6 pilnšļirces, 6 spirta salvetes
1 pilnšļirce
2 pilnšļirces
4 pilnšļirces
6 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 šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1319/001 1 pilnšļirces iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/002 2 pilnšļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/003 6 pilnšļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/011 1 pilnšļirces iepakojums
EU/1/18/1319/012 2 pilnšļirču iepakojums
EU/1/18/1319/013 4 pilnšļirču iepakojums
EU/1/18/1319/014 4 pilnšļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/015 6 pilnšļirču iepakojums

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hulio 40 mg

17. UNIKĀLAIS 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
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hulio 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE - PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: mononātrija glutamātu, sorbītu (E420), metionīnu, polisorbātu 80, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce, 2 spirta salvetes
2 pildspalvveida pilnšļircēs, 2 spirta salvetes
4 pildspalvveida pilnšļircēs, 4 spirta salvetes
6 pildspalvveida pilnšļircēs, 6 spirta salvetes
1 pildspalvveida pilnšļirce
2 pildspalvveida pilnšļircēs
4 pildspalvveida pilnšļircēs
6 pildspalvveida pilnšļircēs

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 šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1319/004 1 pildspalvveida šļirces iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/005 2 pildspalvveida šļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/006 6 pildspalvveida šļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/016 1 pildspalvveida šļirces iepakojums
EU/1/18/1319/017 2 pildspalvveida šļirču iepakojums
EU/1/18/1319/018 4 pildspalvveida šļirču iepakojums
EU/1/18/1319/019 4 pildspalvveida šļirču iepakojums (ar spirta salvetēm)
EU/1/18/1319/020 6 pildspalvveida šļirču iepakojums

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hulio 40 mg

17. UNIKĀLAIS 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 PILNŠLIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hulio 40 mg injekcijām
adalimumabum
Subkutānai lietošanai
S.C.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

6. CITA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hulio 20 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kura satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hulio lietošanas Jūsu bērnam un ārstēšanās laikā ar Hulio. Vienmēr glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis vai pie Jūsu bērna terapijas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio 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 bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Hulio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hulio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto

Hulio satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kuras iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hulio paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliarikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- perēkļainā psoriāze bērniem;
- Krona slimība bērniem;
- uveīts bērniem.

Hulio aktīvā viela adalimumabs ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētam mērķim cilvēka organismā.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNF α , Hulio mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti vispirms parādās bērnībā.

Hulio lieto poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu.

Ārsts nolems, vai Hulio jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu un saišu un kaulu savienojumu vietu slimība.

Hulio lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kuras dēļ uz ādas rodas ar sudrabainām zvīņām klāti sarkani, zvīņaini un krevelaini plankumi. 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 traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hulio lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem zāļu uzklāšana uz ādas un UV gaismas terapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hulio lieto vidēji smagas vai smagas Krona slimības ārstēšanai 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Hulio lieto, lai ārstētu vismaz divus gadus vecus bērnus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šāds iekaisums var pasliktināt redzi un/vai izraisīt acu apduļķošanos (melnus punktus vai sīkas līnijas, kas pārvietojas pār redzeslauku). Hulio iedarbība vājina šo iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Hulio lieto, lai ārstētu:

- bērnus un pusaudžus vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts, kuriem ir iekaisums, kas skar acs priekšējo daļu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Hulio šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, tai skaitā tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Hulio injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Hulio lietošanu, konsultējieties ar bērna ārstu. Ja šaubāties, sazinieties ar bērna ārstu.
- Hulio terapijas laikā Jūsu bērns var būt uzņēmīgāks pret infekcijām. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju vai citu infekciozu organismu izraisītas infekcijas un sepse (asins saindēšanās).
- Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai zobu veselības problēmas. Jūsu bērna ārsts var ieteikt īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.
- Informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērns dzīvo vai ceļo reģionos, kur ļoti bieži ir sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērnam ir infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai citas patoloģijas, kas paaugstina infekciju risku.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Hulio, bērnam un viņa/viņas ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekciju pazīmēm. Ir būtiski informēt savu ārstu, ja Jūsu bērnam parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai zobu veselības problēmas.

Tuberkuloze (TB)

- Ir bijuši reģistrēti tuberkulozes saslimšanas gadījumi adalimumaba terapijas pacientiem, tāpēc Jūsu bērna ārsts pirms Hulio terapijas pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Šī pārbaude iekļaus pilnu medicīnisku novērtēšanu, tai skaitā Jūsu bērna slimību vēstures ievākšanu un skrīnigu (piemēram, krūšu daļas rentģenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta bērna pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja viņš ir bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Hulio.
- Terapijas laikā tuberkuloze var attīstīties pat tad, ja Jūsu bērns ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.

- Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties informējiet par tiem savu ārstu.

B hepatīts

- Ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (BHV) nēsātājs, ja viņam ir aktīva BHV infekcija vai ja domājat, ka Jūsu bērnam ir BHV infekcijas risks, informējiet bērna ārstu. Bērna ārsts pārbaudīs Jūsu bērnu attiecībā uz BHV infekciju. B hepatīta vīrusa nēsātājiem adalimumabs var izraisīt atkārtotu vīrusa aktivizēšanos. Dažos retos gadījumos, īpaši tad, ja Jūsu bērns saņem arī citas imūnsistēmu nomācošas zāles, BHV infekcijas reaktivizēšanās var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jūsu bērnam ir plānota ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra, informējiet bērna ārstu par to, ka Jūsu bērns saņem Hulio. Bērna ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Hulio lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē nervu aizsargslāni), piemēram, multiplā skleroze, bērna ārsts izlems, vai bērns var uzsākt vai turpināt Hulio terapiju. Nekavējoties pastāstiet bērna ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Dažas vakcīnas satur dzīvas, taču novājinātas baktērijas vai vīrusus, kas izraisa slimības, un tās nedrīkst lietot Hulio terapijas laikā.
- Pirms jebkuru vakcīnu saņemšanas konsultējieties ar bērna ārstu.
- Bērniem, ja iespējams, ir ieteicams veikt visas vecumam paredzētās vakcinācijas pirms Hulio terapijas uzsākšanas.
- Ja Jūsu bērns ir saņēmis Hulio grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks līdz pat aptuveni pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko viņa saņēmusi savas grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Hulio lietošanu Jūsu bērna grūtniecības laikā, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad mazulis var saņemt jebkādu vakcīnu.

Sirds mazspēja

- Ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Hulio, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu bērna sirds mazspējas ārstēšanas gaita. Ja Jūsu bērnam rodas jauni vai pastiprinās esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāla sejas krāsa

- Dažu pacientu organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai palīdzētu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana vai arī viņš ir ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu. Jūsu bērna ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušajiem pēc adalimumaba vai citu TNF α blokatoru lietošanas ir bijuši noteiktu vēža formu gadījumi. Personām, kas ilgstoši slimo ar smagākām reimatoīdā artrīta formām, limfomas (vēzis, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozes (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) risks var būt augstāks par vidējo. Ja Jūsu bērns saņem Hulio, var paaugstināties limfomas, leikozes vai citu vēža formu risks. Retos gadījumos pacientiem pēc adalimumaba lietošanas ir novērota neparasta un smaga limfomas forma. Daži no šiem pacientiem vienlaicīgi ārstēti ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Ja Jūsu bērns vienlaicīgi ar Hulio saņem arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu, informējiet par to bērna ārstu.
- Pacientiem pēc adalimumaba lietošanas ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas reģioni vai ja notiek vizuālas esošo plankumu vai bojājuma vietu izmaiņas, informējiet par to bērna ārstu.
- Pacientiem ar noteiktu plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pēc ārstēšanas ar citu TNF α blokatoru ir bijušas citas vēža formas, nevis limfoma. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja bērns daudz smēķē, jākonsultējas ar bērna ārstu, vai TNF α blokators Jūsu bērnam ir piemērots.

Autoimūna slimība

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

Citas zāles un Hulio

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Jūsu bērns nedrīkst lietot Hulio kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu. Hulio un anakinra vai abatacepta kombinācija nav ieteicama sakarā ar iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citu iespējamo farmakoloģisku mijiedarbību risku. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

Hulio var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem), steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

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 pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jūsu bērnam ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hulio 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.
- Hulio drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūsu bērns saņem Hulio grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks.
- Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Hulio. Plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hulio nedaudz ietekmē Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hulio lietošanas iespējama telpas griešanās sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Hulio satur nātriju un sorbītu

Katra Hulio pilnšļirce satur 19,1 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jūsu bērna ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, vai Jūsu bērnam ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība –, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms dot šīs zāles bērnam, konsultējieties ar ārstu.

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

3. Kā lietot Hulio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hulio.

Bērni un pusaudži ar juvenīlu idiopātisku artrītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 20 mg un pēc nedēļas 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 40 mg un pēc nedēļas 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg:
parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērna ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:

parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (astoņas 20 mg injekcijas vienā dienā vai četras 20 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (četras 20 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērna ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar uveītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg:

parastā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu (divas 20 mg injekcijas vienā dienā), kuru var injicēt vienu nedēļu pirms parastās ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas. Hulio ir ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:

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

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas. Hulio ir ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

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

Sīkāki norādījumi par Hulio injicēšanu ir sniegti lietošanas pamācībā.

Ja esat lietojis Hulio vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši bērnam esat injicējis Hulio biežāk, nekā noteikts, zvaniet bērna ārstam vai farmaceitam un paskaidrojiet, ka Jūsu bērnam ir injicēta lielāka deva, nekā nepieciešams. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hulio

Ja esat aizmirsis bērnam veikt injekciju, injicējiet nākamo Hulio devu uzreiz, kad to atceraties. Tad lietojiet Jūsu bērna nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Hulio

Lēmums par Hulio lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas, Jūsu bērnam simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas no tām var būt nopietnas un tām nepieciešama steidzama ārstēšana.

Blakusparādības var parādīties līdz pat 4 mēnešus pēc pēdējās Hulo injekcijas vai vēlāk.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jūsu bērnam rodas kāda no tālāk minētajām alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, vai kājas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja pamanāt šādus simptomus:

- infekcijas pazīmes un simptomus, piemēram, drudzi, sliktu dūšu, brūces, zobu veselības problēmas, dedzinošu sajūtu urinējot, vājumu vai nogurumu, klepu;
- nervu darbības traucējumu simptomus, piemēram, tirpšanu, nejutīgumu, redzes dubultošanos, vai vājumu rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, uztūkumu vai nedzīstošas čūlas;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām - piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētās pazīmes un simptomi var atspoguļot zemāk minētās blakusparādības, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, kakla infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes kaulos un 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 infekcija;
- muts dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- vieglas alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu/plakstiņu iekaisums vai pietūkums;
- vertigo (reibonis vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;

- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asiņu uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas;
- skābes atviļņa slimība;
- sauss sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- zemādas asinsizplūdumi;
- niezoši izsitumi;
- nieze, ādas iekaisums (tai skaitā, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās (sarkana, plēkšņaina āda);
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai zemādas asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūniskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- limfoma (limfātiskās sistēmas vēzis);
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājumi);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostojšanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- pārmērīga šķidrums uzkrāšanās ap plaušām;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);

- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reta asins vēža forma);
- 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;
- izsitumu saasināšanās ar muskuļu vājumu;
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hulio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/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:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Hulio pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk kā 8 nedēļas, sargājot no gaismas iedarbības. Ja pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce **jāizlieto 8 nedēļu laikā vai jāiznīcina** pat tad, ja tā pēc tam atlikta atpakaļ ledusskapī.

Pierakstiet datumu, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, kā arī datumu, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hulio satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir mononātrijs glutamāts, sorbīts, metionīns, polisorbāts 80, sālskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Hulio satur nātriju un sorbītu”).

Hulio pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Hulio 20 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē ir sterils 20 mg adalimumaba šķīdums, izšķīdināts 0,4 ml dzidrā vai nedaudz opalescējošā, bezkrāsainā līdz gaiši brūngani dzeltenā šķīdumā.

Hulio pilnšļirce sastāv no plastmasas šļirces ar aizbāzni, un adatas ar adatas vāciņu. Iepakojumā ir 1 vai 2 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Hulio ir pieejams arī flakonos lietošanai bērniem vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas pamācība

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet pamācību un sekojiet tai soli pa solim. Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai kāds cits veselības aprūpes speciālists vispirms parādīs, kā injicēt Hulio pilnšļirci. Jautājiet bērna ārstam vai medmācai, ja Jums ir kādas neskaidrības.

Neļaujiet bērnam injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka bērns saprot, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības, injekciju varat veikt Jūs pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai aprūpētājs.

Katra pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei un satur vienu 20 mg adalimumaba devu.

Nejauciet Hulio šķīdumu ar citām zālēm.

Lai palīdzētu atcerēties, kurā(-ās) nedēļas dienā(-ās) jāinjicē Hulio, Jums var palīdzēt piezīmju rakstīšana kalendārā vai dienasgrāmatā.

Pirms sākšanas

Atrodiet klusu un labi apgaismotu telpu ar tīru un līdzenu darba virsmu un salieciet blakus visus piederumus, kuri nepieciešami, lai ievadītu sev vai saņemtu injekciju.

Nepieciešamie piederumi:

- 1 pilnšļirce;
- 1 spirta salvete (nav iekļauta Hulio iepakojumā);
- 1 aso atkritumu kontainers (nav iekļauts Hulio iepakojumā);
- 1 marles vai vates tampons (nav iekļauts Hulio iepakojumā).

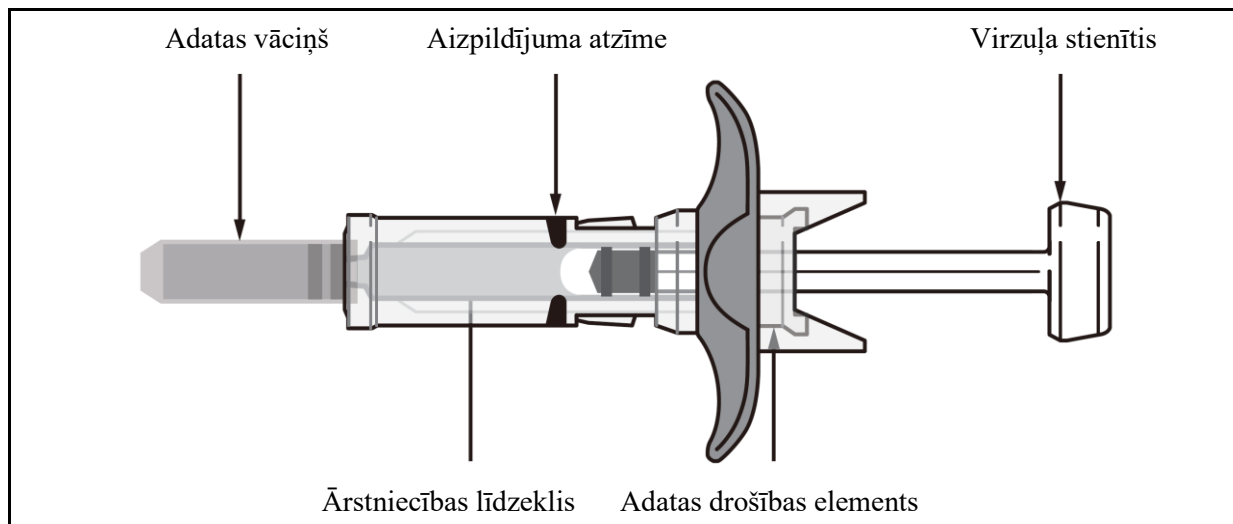
Ja Jums nav nepieciešamo piederumu, jautājiet medicīnas mātai vai farmaceitam.

Pilnšļirces sagatavošana

Pilnšļirces jāuzglabā ledusskapī (2°C līdz 8°C temperatūrā).

- Izņemiet vienu pilnšļirci no ledusskapja vismaz 30 minūtes pirms lietošanas, lai saturs sasniegtu istabas temperatūru.
 - NEĻIETOJIET citus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni, lai uzsildītu šļirci.
 - NEIEVIETOJIET šļirci atpakaļ ledusskapī pēc istabas temperatūras sasniegšanas.

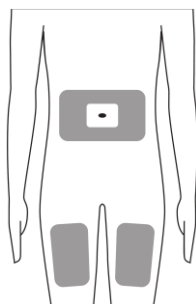
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kurš norādīts uz šļirces.
 - NELIETOJIET šļirci, ja beidzies derīguma termiņš.
- Pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka zāles ir aizpildījuma atzīmes līmenī vai tuvu tam (lai to redzētu, iespējams, šļirci vajadzēs nedaudz sakratīt) un šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains un tajā nav daļiņu.
 - NELIETOJIET šļirci, ja zāles nav tuvu aizpildījuma atzīmes līmenim.
 - NELIETOJIET šļirci, ja šķidrums ir duļķains vai mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.



Injekcijas veikšanas darbības

Katrā Hulio pilnšļirces injekcijas reizē uzmanīgi sekojiet tālāk norādītajiem soļiem.

1. solis – izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu



Vēders vai augšstilbi

Hulio pilnšļirce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā vai vēderā.

Katrā injekcijas reizē nepieciešams mainīt injekcijas vietu, injicējot vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.

Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- NEINJICĒJIET sarkanā, cietā, savainotā vai jutīgā ādā.
- NEINJICĒJIET rētās vai strijās.
- Ja Jūsu bērnam ir psoriāze, NEINJICĒJIET paaugstinātos, biezos, sarkanos vai plēkšņainos ādas reģionos vai bojājumos.
- NEINJICĒJIET caur apģērbu. Pavelciet malā jebkuru apģērbu, kurš varētu traucēt injekcijai.

2. solis – nomazgājiet rokas

Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

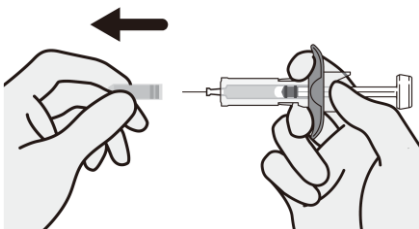
3. solis – sagatavojiet injekcijas vietu

Notīriet ādu izvēlētajā injekcijas vietā ar spirta salveti.

- Nogaidiet, kamēr āda nožūst, - nepūti uz tās.
- NEPIESKARIETIES šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

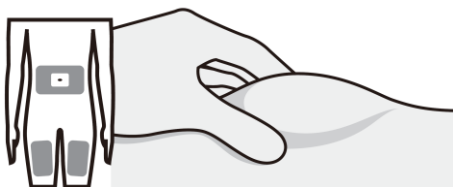
4. solis – noņemiet adatas vāciņu

Ar taisnu kustību novelciet adatas vāciņu no šļirces. No adatas var izpilēt daži šķidruma pilieni – tas ir normāli. Tāpat ir normāli šķīdumā redzēt gaisa burbuļus.



- NENOŅEMIET adatas vāciņu, līdz esat gatavs veikt injekciju.
- Izņemot adatu, NEGRIEZIET un nelokiet adatas vāciņu, jo tas var bojāt adatu.
- Nekādā gadījumā NEPIESKARIETIES virzuli un NEVELCIET to atpakaļ.
- NELIECIET atpakaļ vāciņu un NEPIESKARIETIES adatai ar pirkstiem, un neļaujiet adatai saskarties ar citiem priekšmetiem.
- NEMĒĢINIET atbrīvoties no gaisa burbuļiem.
- NELIETOJIET pilnšļirci, ja tā pēc vāciņa noņemšanas ir nokritusi.

5. solis – saspiediet un turiet injekcijas vietu



Maigi saspiediet injekcijas vietu, lai paceltu ādas laukumu, un stingri turiet šo vietu.

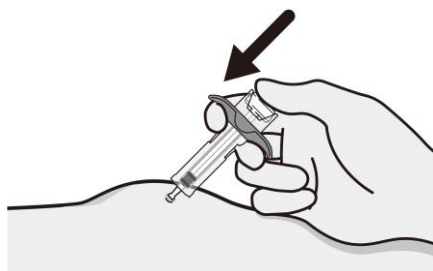
6. solis – ievietojiet adatu injekcijas vietā



Ar ātru un šautriņai līdzīgu kustību ievadiet adatu ādā 45° leņķī pret injekcijas vietu.

Uzmanieties, lai adata netiktu injicēta pirkstos, ar kuriem turat injekcijas vietu.

7. solis – injicējiet Hulo



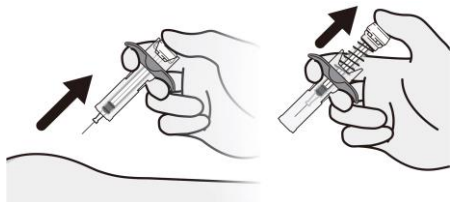
Kad adata ir pilnībā ievietota, atlaidiet saspiesto ādu.

Lēnām spiediet virzuli uz leju, līdz **ir injicētas visas zāles** un šļirce ir tukša.

- Ja virzulis nav nospiests līdz galam, pēc injekcijas nenostrādās drošības elements, kuram jāaizsedz adatu.
- Injekcijas laikā NEPĀRVIETOJIET, NEPA GriEZIET un NEROTĒJIET šļirci.

8. solis – injekcijas beigas, izņemiet šļirci

Izvelciet šļirci no injekcijas vietas tādā pašā leņķī, kā tā tika ievietota, un atlaidiet īkšķi no virzuļa.



Katrai pilnšļircei ir drošības elements, kurš ievilks adatu atpakaļ pilnšļircē un aizsegs adatu, atlaižot virzuli. Ja adata netika ievilkta, uzmanīgi ievietojiet izmantoto šļirci aso priekšmetu konteinerā, lai izvairītos no savainojumiem.

Ja pēc injekcijas tās vietā rodas neliela asiņošana, uz dažām sekundēm viegli piespiediet ādai marles vai vates tamponu - **NERĪVĒJIET** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, pārklājiet injekcijas vietu ar plāksteri.

9. solis – izmetiet šļirci un vāciņu

Lietotā šļirce un vāciņš jāiznīcina piemērotā aso atkritumu konteinerā.

Lai saņemtu norādījumus par to, kā pareizi atbrīvoties no piepildīta aso atkritumu konteineru, sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju.

- **NELIETOJIET** šļirci **ATKĀRTOTI**.
- **NELIECIET** atpakaļ adatas vāciņu.
- **NEMETIET** aso atkritumu konteineru sadzīves atkritumu tvertnē.
- **NEIZMANTOJIET** aso atkritumu konteineru **CITIEM NOLŪKIEM**.
- Vienmēr uzglabājiet aso atkritumu konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kura satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Jūsu bērna Hulio terapijas uzsākšanas, kā arī terapijas laikā. Vienmēr glabāiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis vai pie Jūsu bērna terapijas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet 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.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kuras nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Hulio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hulio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto

Hulio satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kuras iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hulio ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts 2-17 gadus veciem bērniem;
- ar entezītu saistīts artrīts 6-17 gadus veciem bērniem;
- Krona slimība 6-17 gadus veciem bērniem;
- perēkļveida psoriāze 4-17 gadus veciem bērniem;
- hidradenitis suppurativa 12-17 gadus veciem pusaudžiem;
- čūlainais kolīts 6–17 gadus veciem bērniem;
- hronisks neinfekciozs uveīts 2-17 gadus veciem bērniem, kurš ietekmē acs priekšējo daļu.

Hulio aktīvā viela adalimumabs ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētam mērķim cilvēka organismā.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, kuru sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir sastopama paaugstinātā daudzumā. Piesaistoties TNF α , Hulio samazina šo slimību iekaisuma procesu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīgas locītavu slimības, kas parasti vispirms parādās bērnībā.

Hulio lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kā arī ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu vai ar entezītu saistītu artrītu.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu Krona slimību bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kuri pārklāti ar sudrabainām 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 traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hulio lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem zāļu uzklāšana uz ādas un UV gaismas terapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz saukta par “*acne inversa*”) ir ilgstoša un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kuri var strutot. Visbiežāk šie simptomi skar konkrētas ādas reģionus, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un sēžamvietā. Slimības skartajās zonās var rasties arī rētas.

Hulio lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Hulio var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu, un sāpes, kuras bieži pavada šo slimību. Pacienti vispirms var tikt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Hulio.

Čūlainais kolīts bērniem

Čūlais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. Hulio lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem no 6 līdz 17 gadu vecumam. Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Hronisks neinfekciozs uveīts, kurš skar acs priekšējo daļu

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kura bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kuras kustās pa redzes lauku). Hulio iedarbība samazina šo iekaisumu.

Hulio lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts, kuriem ir iekaisums, kas skar acs priekšējo daļu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Hulio šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, tai skaitā tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Hulio injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Hulio lietošanu, konsultējieties ar bērna ārstu. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie bērna ārsta.
- Hulio terapijas laikā Jūsu bērns var būt uzņēmīgāks pret infekcijām. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas, kā arī citas retas infekcijas un sepse (asins saindēšanās). Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam radušies tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai zobu veselības problēmas. Jūsu bērna ārsts var ieteikt īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.

Tuberkuloze (TB)

- Ir bijuši reģistrēti tuberkulozes saslimšanas gadījumi adalimumaba terapijas pacientiem, tāpēc Jūsu bērna ārsts pirms Hulio terapijas pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmju vai simptomu. Šī pārbaude iekļaus pilnu medicīnisku novērtēšanu, tai skaitā Jūsu bērna slimību vēstures ievākšanu un skrīngu (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta bērna pacienta atgādinājuma kartītē. Ir ļoti būtiski informēt ārstu par to, ka Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai ja viņš ir bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā Jūsu bērnam var rasties tuberkuloze pat tad, ja bērns ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja terapijas laikā vai pēc tās Jūsu bērnam parādās tuberkulozes simptomi (nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas pazīmes.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat uz reģioniem, kuros ir izplatītas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jums bijušas atkārtotas infekcijas vai citas veselības problēmas, kuras palielina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) pārnēsātājs, ja bērnam ir aktīva HBV infekcija, vai domājat, ka bērnam ir risks inficēties ar HBV. Jūsu bērna ārsts bērnam veiks HBV testu. Adalimumabs var atkārtoti aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa pārnēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kuras nomāc imūnsistēmu, atkārtota HBV infekcija var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jūsu bērnam ir plānots veikt ķirurģisku operāciju vai stomatoloģisku procedūru, informējiet Jūsu bērna ārstu par to, ka Jūsu bērns saņem Hulio. Bērna ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Hulio lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē nervu aizsargslāni) kā, piemēram, multiplā skleroze, bērna ārsts izlems, vai bērns var uzsākt vai turpināt Hulio terapiju. Nekavējoties pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Dažas vakcīnas satur dzīvas, taču novājinātas baktērijas vai vīrusus, kas izraisa slimības, un tās nedrīkst lietot Hulio terapijas laikā.
- Pirms jebkuru vakcīnu saņemšanas konsultējieties ar bērna ārstu.
- Bērniem, ja iespējams, ir ieteicams veikt visas vecumam paredzētās vakcinācijas pirms Hulio terapijas uzsākšanas.
- Ja Jūsu bērns ir saņēmis Hulio grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks līdz pat aptuveni pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko viņa saņēmusi savas grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Hulio lietošanu Jūsu bērna grūtniecības laikā, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad mazulis var saņemt jebkādu vakcīnu.

Sirds mazspēja

- Ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Hulio, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu bērna sirds mazspējas ārstēšanas gaita. Ja Jūsu bērnam rodas jauni vai pastiprinās esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

Drudzis, sasitumi, asiņošana vai bāla sejas krāsa

- Dažu pacientu organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai palīdzētu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana vai arī viņš ir ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu bērna ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ir reģistrēti ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir ilgstošs smagas formas reimatoīdais artrīts, var būt lielāks vidējais limfomas (vēzis, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozes risks (vēža formas, kuras ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja

Jūsu bērns lieto Hulio, bērnam var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērns kopā ar Hulio lieto arī azatioprīnu vai merkaptopurīnu.

- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas reģioni vai ja notiek vizuālas esošo plakumu vai bojājuma vietu izmaiņas, informējiet par to bērna ārstu.
- Ar citu TNF α blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ir reģistrēti cita vēža formas (ne limfomas) gadījumi. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja bērns daudz smēķē, Jums jāapspriež ar bērna ārstu, vai ārstēšana ar TNF α blokatoru Jūsu bērnam ir piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar adalimumabu var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar Jūsu ārstu, ja rodas tādi simptomi, kā ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Hulio

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Jūsu bērns nedrīkst lietot Hulio kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu. Hulio un anakinra vai abatacepta kombinācija nav ieteicama sakarā ar iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citu iespējamo farmakoloģisku mijiedarbību risku. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu.

Hulio var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem), steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

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 pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jūsu bērnam ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hulio 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.
- Hulio drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūsu bērns saņem Hulio grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks.
- Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstai un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Hulio. Plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hulio nedaudz ietekmē Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hulio lietošanas iespējama telpas griešanās sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Hulio satur nātriju un sorbītu

Katrs Hulio flakons satur 38,2 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jūsu bērna ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, vai Jūsu bērnam ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība –, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms dot šīs zāles bērnam, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Hulio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hulio.

Bērni un pusaudži ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg:
parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērna ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:
parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām – 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērna ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 20 mg un pēc nedēļas 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:

ieteicamā Hulio sākumdeva ir 40 mg un pēc nedēļas 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (12–17 gadu vecumā ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)

Ieteicamā Hulio sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc nedēļas - 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jūsu bērna ārsts to var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ārstēšanas laikā Jūsu bērnam ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg:

parastā Hulio deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacienti, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:

parastā Hulio deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacienti, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg:

parastā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kuru var injicēt vienu nedēļu pirms ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:

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

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

Pacienti, kuriem nozīmēta pilna 40 mg Hulio deva, aptiekā ir pieejama arī 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 40 mg pilnšļirce.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Hulio ievada zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.

Sīkāki norādījumi par Hulio injicēšanu ir sniegti lietošanas pamācībā.

Ja esat lietojis Hulio vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši bērnam esat injicējis Hulio biežāk, nekā noteikts, zvaniet bērna ārstam vai farmaceitam un paskaidrojiet, ka Jūsu bērnam ir injicēta lielāka deva, nekā nepieciešams. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hulio

Ja esat aizmirsis bērnam veikt injekciju, injicējiet nākamo Hulio devu uzreiz, kad to atceraties. Tad lietojiet Jūsu bērna nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Hulio

Lēmums pārtraukt Hulio lietošanu ir jāapspiež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas, Jūsu bērnam simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas no tām var būt nopietnas un tām nepieciešama steidzama ārstēšana.

Blakusparādības var parādīties līdz pat 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas vai vēlāk.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jūsu bērnam rodas kāda no tālāk minētajām alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, vai kājas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- bāla sejas āda, reibonis, nepārejošs drudzis, ļoti viegli veidojas zilumi vai sākas asiņošana.

Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja pamanāt šādus simptomus:

- infekcijas pazīmes un simptomus, piemēram, drudzi, sliktu dūšu, brūces, zobu veselības problēmas, dedzinošu sajūtu urinējot, vājumu vai nogurumu, klepu;
- nervu darbības traucējumu simptomus, piemēram, tirpšanu, nejutīgumu, redzes dubultošanos, vai vājumu rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, uztūkumu vai nedzīstošas čūlas;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām - piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētās pazīmes un simptomi var atspoguļot zemāk minētās blakusparādības, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var rasties 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, kakla infekcija, pneimonijs);
- anormāli asins analīžu rezultāti;
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes kaulos un muskuļos.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);

- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- vieglas alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu/plakstiņu iekaisums vai pietūkums;
- vertigo (reibonis vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asiņu uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas;
- skābes atvīļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- zemādas asinsizplūdumi;
- niezoši izsitumi;
- nieze, ādas iekaisums (tai skaitā, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās (sarkana, plēkšņaina āda);
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai zemādas asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūniskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;

- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- melanoma;
- limfoma (limfātiskās sistēmas vēzis);
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā stācoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājumi);
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- pārmērīga šķidruma uzkrāšanās ap plaušām;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- rīšanas traucējumi;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var rasties līdz vienam no 1000 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);
- sirdslēkme (sirdsdarbības apstāšanās);
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums/plīsums zarnās);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā slimība);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms;
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- iekaisuši ādas izsitumi;
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši, sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T šūnu limfoma (reta asins vēža forma);
- 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;
- izsitumu saasināšanās ar muskuļu vājumu;
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kuras nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hulio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma/ kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hulio satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir mononātrijs glutamāts, sorbīts, metionīns, polisorbāts 80, sālsskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Hulio satur nātriju un sorbītu”).

Hulio ārējais izskats un iepakojums

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) flakonos ir sterils 40 mg adalimumaba šķīdums, izšķīdināts 0,8 ml dzidrā vai nedaudz opalescējošā, bezkrāsainā līdz gaiši brūngani dzeltenā šķīdumā.

Hulio flakons ir stikla flakons ar gumijas aizbāzni. Hulio tiek piegādāts iepakojumos ar 1 vai 2 kastītēm. Katra kastīte satur 1 flakonu, 1 sterilu injicēšanas šļirci, 1 sterilu adatu, 1 sterilu flakona adapteri un 2 spirta salvetes.

Hulio ir pieejams arī pilnšļircēs vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

Lietošanas pamācība

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet pamācību un sekojiet tai soli pa solim. Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists parādīs, kā sagatavot injekciju un injicēt to bērnam. Speciālisti Jums arī pateiks noteikto devas daudzumu (tilpumu).

Nemēģiniet injicēt bērnam zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā to darīt. Pēc atbilstošas apmācības, injekciju varat veikt Jūs pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai aprūpētājs.

Katrs flakons satur vienu 40 mg adalimumaba devu.

Nejauciet citas zāles Hulio šķīduma šļircē vai flakonā.

Lai palīdzētu atcerēties, kurā(-ās) dienā(-ās) jāinjicē Hulio, Jums var palīdzēt piezīmju rakstīšana kalendārā vai dienasgrāmatā.

Pirms sākšanas

Pārliecinieties, ka zināt noteikto devas tilpumu. Ja to nezināt, **PĀRTRAUCIET** gatavoties injekcijai un vaicājiet bērna ārstam.

Atrodiet klusu un labi apgaismotu telpu ar tīru un līdzenu darba virsmu un salieciet blakus visus piederumus, kuri nepieciešami, lai ievadītu injekciju.

Nepieciešamie piederumi:

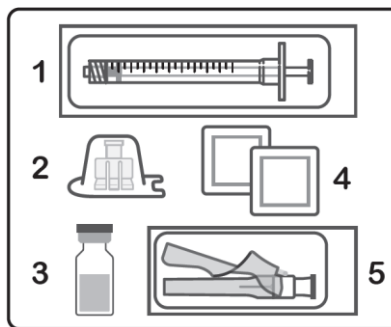
- 1 Hulio flakona iepakojums lietošanai bērniem;
- 1 aso atkritumu kontainers (nav iekļauts Hulio iepakojumā);
- 1 marles vai vates tampons (nav iekļauts Hulio iepakojumā).

Ja Jums nav nepieciešamo piederumu, jautājiet medicīnas mātai vai farmaceitam.

Hulio injekcijas sagatavošana

Katrs Hulio viena flakona iepakojums satur:

- 1 šļirci (1)
- 1 flakona adapteri (2)
- 1 Hulio šķīduma flakonu (3)
- 2 spirta salvetes (4)
- 1 adatu (5)



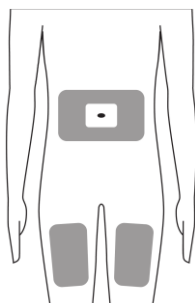
Hulio iepakojumi jāuzglabā ledusskapī (2–8°C), līdz tie ir nepieciešami lietošanai.

- Izņemiet vienu flakona iepakojumu no ledusskapja vismaz 30 minūtes pirms lietošanas, lai saturs sasniegtu istabas temperatūru. Ja Hulio iepakojumā ir otra flakona kastīte citai injekcijai, nekavējoties ievietojiet to atpakaļ ledusskapī.
 - NELIETOJIET citus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni, lai uzsildītu flakonu.
 - NEIEVIETOJIET flakonu atpakaļ ledusskapī pēc istabas temperatūras sasniegšanas.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kurš norādīts uz flakona.
 - NELIETOJIET flakonu, ja beidzies derīguma termiņš.
- Pārbaudiet, vai šķīdums flakonā ir dzidrs, bezkrāsains un tajā nav nekādu daļiņu.
 - NELIETOJIET flakonu, ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.

Injekcijas veikšanas darbības

Katrā Hulio injekcijas reizē uzmanīgi sekojiet tālāk norādītajiem soļiem.

1. solis – izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu



Vēders vai augšstilbi

Hulio ir paredzēts subkutānai injekcijai. Tas jāinjicē augšstilbā vai vēderā.

Katrā injekcijas reizē nepieciešams mainīt injekcijas vietu, injicējot vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.

Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- NEINJICĒJIET sarkanā, cietā, savainotā vai jutīgā ādā.
- NEINJICĒJIET rētās vai strijās.
- Ja Jūsu bērnam ir psoriāze, NEINJICĒJIET paaugstinātos, biezos, sarkanos vai plēkšņainos ādas reģionos vai bojājumos.
- NEINJICĒJIET caur apģērbu. Pavelciet malā jebkuru apģērbu, kurš varētu traucēt injekcijai.

2. solis - nomazgājiet rokas

Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

Hulio devas sagatavošana injicēšanai

3. solis – daļēji atplēsiet šļirces un adatas iepakojumu



Daļēji atplēsiet šļirces iepakojumu no gala, kurš atrodas vistuvāk baltajam šļirces virzuļa stienītim. Atplēsiet caurspīdīgo plastmasu tikai tiktāl, lai atsegtu balto virzuļa stienīti, taču NEIZŅEMIET šļirci no iepakojuma.

Daļēji atplēsiet adatas iepakojumu no gala, kurš atrodas vistuvāk dzeltenajam šļirces savienotājam. Atplēsiet caurspīdīgo plastmasu tikai tiktāl, lai atsegtu dzelteni savienotāju, taču NEIZŅEMIET adatu no iepakojuma.

4. solis – noņemiet flakona vāciņu un notīriet flakona aizbāzni

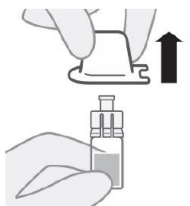
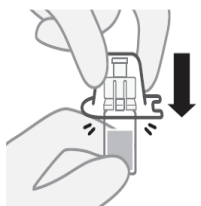
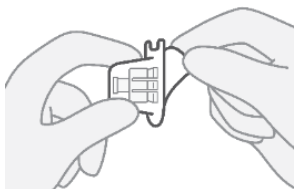


Noņemiet no flakona balto plastmasas vāciņu, lai atsegtu flakona aizbāzni.

Izmantojiet vienu no spirta salvetēm, lai notīrītu aizbāzni, pēc tam novietojiet flakonu uz plakanas virsmas.

- NEPIESKARIETIES flakona aizbāznim pēc tam, kad tas noslaucīts ar spirta salveti.

5. solis – pievienojiet flakona adapteri flakonom



Atplēsiet flakona adaptera iepakojuma pārklājumu, taču NEIZŅEMIET flakona adapteri no iepakojuma.

Kamēr flakona adapteris joprojām ir caurspīdīgajā iepakojumā, savienojiet to ar flakona aizbāzni, spiežot adapteri flakonā, līdz tas nofiksējas paredzētajā vietā.

Kad esat pārliecināts, ka adapteris ir piestiprināts flakonom, noņemiet iepakojumu. Uzmanīgi nolieciet flakonu ar adapteri uz līdzenas darba virsmas. Uzmanieties, lai tas neapgāztos.

6. solis – pavelciet virzuli līdz nepieciešamajai devai + 0,1 ml

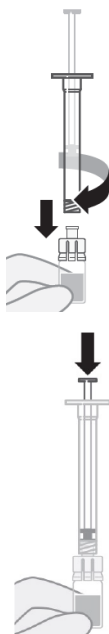


Turiet šļirces iepakojumu un LĒNI velciet balto virzuli uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta ārsta noteiktā deva (piemēram, ja noteiktā deva ir 0,5 ml, pavelciet balto virzuļa stienīti līdz 0,6 ml).

NEVELCIET balto virzuļa stienīti pavisam ārā no šļirces.

- Ja baltais virzuļa stienītis tiek pilnībā izvilks no šļirces, izmetiet šļirci un sazinieties ar Hulio piegādātāju, lai vienotos par apmaiņu. NEMĒĢINIET ievietot balto virzuļa stienīti atpakaļ.

7. solis – pievienojiet flakona adapterim šļirci un spiediet virzuļa stienīti



Turiet šļirci aiz rievotās daļas un izņemiet to no iepakojuma.

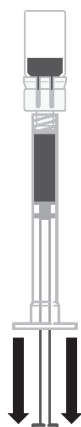
- NETURIET šļirci aiz baltā virzuļa stienīša.

Ievietojiet šļirces galu flakona adapterī un grieziet pulksteņa rādītāja virzienā, līdz tas ir stingri piestiprināts.

- NEPIEVELCIET pārāk cieši.

Spiediet virzuļa stienīti uz leju līdz galam. Šis solis ir svarīgs, lai iegūtu pareizu devu.

8. solis – velciet virzuli, lai iegūtu devu + 0,1 ml



Turiet virzuļa stienīti iespiestu un pagrieziet savienoto šļirci un flakonu otrādi.

LĒNĀM velciet virzuļa stienīti, lai šļircē ievilkto Hulio šķīdumu. Velciet virzuli uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta ārsta noteiktā deva (piemēram, ja noteiktā deva ir 0,5 ml, pavelciet balto virzuļa stienīti līdz 0,6 ml).

Parakstītajai devai atbilstošu tilpumu Jūs iestatīsiet vēlākā solī.

Ja šļircē ir gaisa burbuļi, iespiediet virzuļa stienīti atpakaļ līdz galam šļircē, lai izspiestu šķīdumu atpakaļ flakonā.

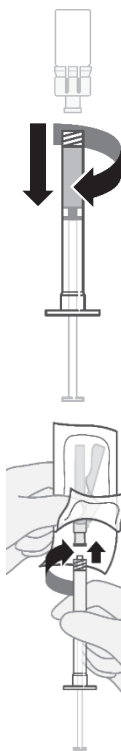
No jauna atkārtojiet šo soli, LĒNĀM velkot virzuļa stienīti, lai šķīdumu atkal ievilkto šļircē.

Ja redzat, ka šļircē esošajā šķīdumā atkal ir gaisa burbuļi, Jūs varat atkārtot šo soli līdz 3 reizēm.



- NETURIET šļirci aiz virzuļa stienīša.
- NEKRATIET šļirci.
- Ja baltais virzuļa stienītis tiek pilnībā izvilks no šļirces, izmetiet šļirci un sazinieties ar Hulio piegādātāju, lai vienotos par apmaiņu. NEMĒĢINIET ievietot balto virzuļa stienīti atpakaļ.

9. solis – atvienojiet šļirci no flakona adaptera un pievienojiet adatu



Noņemiet flakona adapteri, pagriežot to nost no šļirces.

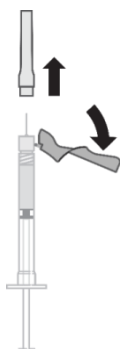
- NEPIESKARIETIES šļirces galam.
- NETURIET šļirci aiz baltā virzuļa stienīša.

Pievienojiet adatu šļircei, ievietojot šļirces galu dzeltenajā šļirces adatas savienotājā. Griežiet šļirci, līdz adata ir stingri piestiprināta.

- Kad šļirce ir stingri piestiprināta adatai, noņemiet caurspīdīgo adatas iepakojumu.

Devas sagatavošana

10. solis – pavelciet uz leju rozā adatas apvalku un noņemiet adatas vāciņu



Turiet šļirci ar adatu uz augšu.

Pavelciet rozā adatas apvalku uz leju un noņemiet adatas vāciņu, velkot to uz augšu. NEGRIEZIET adatas vāciņu.

- NEPIESKARIETIES adatai.
- Pēc vāciņa noņemšanas NELIECIET to atpakaļ uz adatas.

11. solis – pārbaudiet un iestatiet paredzēto devu

Turiet šļirci acu augstumā ar adatu uz augšu, lai skaidri redzētu šķīduma daudzumu.

Vēlreiz pārbaudiet ārsta noteikto devas tilpumu.

Viegli spiediet šļirces virzuļa stienīti, līdz šļirce satur noteikto šķīduma daudzumu. Spiežot virzuļa stienīti šļircē, no adatas var izdalīties liekais šķīdums. Esiet uzmanīgi, lai neiešļakstītu šķīdumu acīs. Uzmanīgi novietojiet šļirci uz tīras, līdzenas darba virsmas.

- NESLAUKIET adatu vai šļirci.

Hulio injicēšana

12. solis – sagatavojiet injekcijas vietu

Notīriet ādu izvēlētajā injekcijas vietā ar jaunu spirta salveti.

- Nogaidiet, kamēr āda nožūst, - nepūtiēt uz tās.
- NEPIESKARIETIES šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

13. solis – saspiediet injekcijas vietu

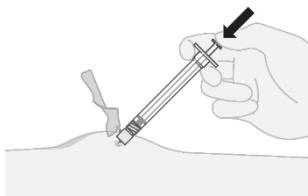


Maigi saspiediet notīrīto ādas daļu un stingri turiet to.



Ar ātru un īsu kustību iespiediet adatu līdz galam ādā 45° leņķī pret injekcijas vietu.

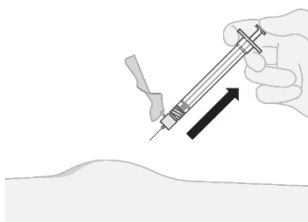
14. solis – spiediet virzuli, lai injicētu šķīdumu



Atlaidiet saspiesto ādu.

Spiediet balto virzuli stienīti, lai injicētu Hulio šķīdumu, līdz šļirce ir tukša.

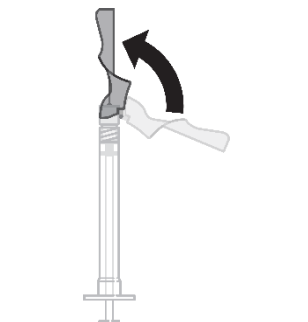
15. solis – injekcijas beigas, izņemiet šļirci, uzlieciet adatas apvalku



Kad šļirce ir tukša, izvelciet šļirci un adatu no ādas.

Ja pēc injekcijas tās vietā rodas neliela asiņošana, uz dažām sekundēm viegli piespiediet ādai marles vai vates tamponu.

- NEBERZĒJIET injekcijas vietu.



Viegli pārvelciet rozā adatas apvalku pār adatu un nofiksējiet to vietā. Šļirci ar pārklātu adatu novietojiet uz darba virsmas.

- NELIECIET atpakaļ uz adatas caurspīdīgo adatas vāciņu.

Piederumu iznīcināšana

16. solis – izmetiet šļirci un adatu

Katrs flakons, šļirce, flakona adapteris un adata ir paredzēti tikai vienai lietošanas reizei. Tos NEKAD nedrīkst lietot atkārtoti.

Pēc lietošanas ievietojiet lietoto šļirci, adatu, flakonu un flakona adapteri aso atkritumu konteinerā.

- NEMETIET aso atkritumu konteineru sadzīves atkritumu tvertnē.
- NEIZMANTOJIET aso atkritumu konteineru citiem nolūkiem.
- Uzglabājiet aso atkritumu konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Izmetiet visus pārējos lietotos piederumus un tukšo iepakojumu sadzīves atkritumu tvertnē.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *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, kura satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar kuru Jums jāiepazīstas pirms Hulio lietošanas, kā arī Hulio terapijas laikā. Vienmēr glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis terapijas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio 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, kuras nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas
3. Kā lietot Hulio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hulio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto

Hulio satur aktīvo vielu adalimumabu - zāles, kuras iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hulio ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīds artrīts;
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošs spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisks artrīts;
- psoriāze;
- hidradenitis suppurativa;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem.

Hulio aktīvā viela adalimumabs ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētam mērķim cilvēka organismā.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, kuru sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kurš iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir sastopams paaugstinātā daudzumā. Piesaistoties TNFα, Hulio samazina šo slimību iekaisuma procesu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms varētu būt jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nav pietiekami efektīvas, reimatoīdā artrīta ārstēšanā Jums tiks dots Hulio.

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

Hulio var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Parasti Hulio lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka Jums metotreksāts nav jālieto, Hulio var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīgas locītavu slimības, kas parasti vispirms parādās bērnībā.

Hulio lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kā arī ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Vispirms Jums var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu vai ar entezītu saistītu artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hulio lieto, lai ārstētu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušajiem. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kurš tiek saistīts ar psoriāzi.

Hulio lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Hulio var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kuri pārklāti ar sudrabainām 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 traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hulio lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hulio lieto arī, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem zāļu uzklāšana uz ādas un UV gaismas terapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz saukta par “*acne inversa*”) ir ilgstoša un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kuri var strutot. Visbiežāk šie simptomi skar konkrētas ādas reģionus, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un sēžamvietā. Slimības skartajās zonās var rasties arī rētas.

Hulio lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Hulio var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kuras bieži pavada šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlais kolīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kura bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kuras kustās pa redzes lauku). Hulio iedarbība samazina šo iekaisumu.

Hulio lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu.
- bērnus un pusaudžus no 2 līdz 17 gadu vecumam, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts, kuriem ir iekaisums, kas skar acs priekšējo daļu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas

Nelietojiet Hulio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Hulio injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar savu ārstu. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Hulio terapijas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu darbība. Šīs infekcijas var būt nopietnas - piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas, kā arī citas retas 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 īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.

Tuberkuloze

- Ir bijuši reģistrēti tuberkulozes saslimšanas gadījumi adalimumaba terapijas pacientiem, tāpēc Jūsu ārsts pirms Hulio terapijas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju vai simptomu. Šī pārbaude iekļaus pilnu medicīnisku novērtēšanu, tai skaitā slimību vēstures ievākšanu un skrīniņu (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta atgādinājuma kartītē. Ir ļoti būtiski informēt ārstu par to, ka Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai ja Jūs esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja terapijas laikā vai pēc tās Jums parādās tuberkulozes simptomi (nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas pazīmes.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat uz reģioniem, kuros ir izplatītas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciديوomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas atkārtotas infekcijas vai citas veselības problēmas, kas palielina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija, vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārsts Jums veiks HBV testu. Adalimumabs var atkārtoti aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa pārnēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Pacienti, kuri vecāki par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Hulio lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Hulio terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

Ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums ir plānots veikt ķirurģisku operāciju vai stomatoloģisku procedūru, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Hulio. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē nervu aizsargslāni), piemēram, multiplā skleroze, Jūsu ārsts izlems, vai Jūs varat uzsākt vai turpināt Hulio terapiju. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Dažas vakcīnas satur dzīvas, taču novājinātas baktērijas vai vīrusus, kas izraisa slimības, un tās nedrīkst lietot Hulio terapijas laikā, jo tās var izraisīt infekcijas.
- Pirms jebkuru vakcīnu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.
- Bērniem, ja iespējams, ir ieteicams veikt visas vecumam paredzētās vakcinācijas pirms Hulio terapijas uzsākšanas.
- Ja Jūs esat saņēmusi Hulio grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Hulio, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Hulio, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, sasitumi, asiņošana vai bāla sejas krāsa

- Dažu pacientu organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai palīdzētu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ir reģistrēti ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir ilgstošs smagas formas reimatoīdais artrīts, var būt augstāks vidējais limfomas (vēzis, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozes risks (vēža formas, kuras ietekmē asinsšūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hulio, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs kopā ar Hulio lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas reģioni vai ja notiek vizuālas esošo plakumu vai bojājuma vietu izmaiņas, informējiet par to savu ārstu.
- Ar citu TNF α blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ir reģistrēti cita vēža formas (ne limfomas) gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar adalimumabu var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar Jūsu ārstu, ja rodas tādi simptomi, kā ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Nelietojiet Hulio bērniem ar poliarikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu un hronisku neinfekciozu uveītu, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar entezītu saistītu artrītu un Krona slimību, kuri ir jaunāki par 6 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar perēkļaino psoriāzi, kuri ir jaunāki par 4 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar *hidradenitis suppurativa*, kuri ir jaunāki par 12 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci, ja ieteikts lietot cita tilpuma devu.

Citas zāles un Hulio

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

Nelietojiet Hulio kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu. Hulio un anakinra vai abatacepta kombinācija nav ieteicama sakarā ar iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citu iespējamo farmakoloģisku mijiedarbību risku. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Hulio var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem), steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hulio 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.
- Hulio drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hulio 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 Hulio.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hulio nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hulio lietošanas iespējama telpas griešanās sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Hulio satur nātriju un sorbītu

Katra Hulio pilnšļirce satur 38,2 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta

fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Hulio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hulio.

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

Parastā deva pieaugušajiem ar minētajām slimībām ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katru otro nedēļu kā vienu devu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta Hulio terapijas laikā. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hulio var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesāņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hulio, ārsts var izlemt dot Jums 40 mg adalimumaba devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Hulio tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devas saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 20 mg, pēc nedēļas 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 40 mg, pēc nedēļas 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (ievadītas četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 2 nedēļas vēlāk 80 mg (ievadītas divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.

Ārstēšanas laikā ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem 12–17 gadu vecumā ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Hulio sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc nedēļas 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami efektīvi, bērns ārsts to var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ārstēšanas laikā ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devas saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni vai pusaudži ar Krona slimību

6–17 gadus veciem bērniem vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg:

parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

6–17 gadus veci bērni vai pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:

parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pacienti, kuriem nepieciešama mazāka deva nekā 40 mg, Hulio jālieto 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vai 40 mg flakona formā.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Hulio deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākotnējā deva (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un tad 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg:
parastā Hulio deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:
parastā Hulio deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu, kas skar acs mugurējo daļu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Hulio tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.

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

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg:
parastā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kuru var injicēt vienu nedēļu pirms ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
parastā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kuru var injicēt vienu nedēļu pirms ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuriem nozīmētā deva ir mazāka par 40 mg, ir jālieto Hulio 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vai Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām flakonā (pieejams aptiekā).

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Hulio ievada zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.

Sīkāki norādījumi par Hulio injicēšanu ir sniegti lietošanas pamācībā.

Ja esat lietojis Hulio vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat injicējis Hulio biežāk, nekā noteikts, zvaniet ārstam vai farmaceitam un paskaidrojiet, ka Jūs esat injicējis lielāku devu, nekā nepieciešams. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hulio

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

Ja pārtraucat lietot Hulio

Lēmums pārtraukt Hulio lietošanu ir jāpārrunā ar Jūsu ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas Jums var atjaunoties slimības simptomi.

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 no tām var būt nopietnas un tām nepieciešama steidzama ārstēšana.

Blakusparādības var parādīties līdz pat 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas vai vēlāk.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, vai kājas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- bāla sejas āda, reibonis, nepārejošs drudzis, ļoti viegli veidojas zilumi vai sākas asiņošana.

Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja pamanāt šādus simptomus:

- infekcijas pazīmes un simptomus, piemēram, drudzi, sliktu dūšu, brūces, zobu veselības problēmas, dedzinošu sajūtu urinējot, vājumu vai nogurumu, klepu;
- nervu darbības traucējumu simptomus, piemēram, tirpšanu, nejutīgumu, redzes dubultošanos, vai vājumu rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, uztūkumu vai nedzīstošas čūlas;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētās pazīmes un simptomi var atspoguļot zemāk minētās blakusparādības, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var rasties 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, kakla infekcija, pneimonijs);
- anormāli asins analīžu rezultāti;
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes kaulos un muskuļos.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);

- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- vieglas alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu/plakstiņu iekaisums vai pietūkums;
- vertigo (reibonis vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asiņu uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas;
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- zemādas asinsizplūdumi;
- niezoši izsitumi;
- nieze, ādas iekaisums (tai skaitā, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās (sarkana, plēkšņaina āda);
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai zemādas asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūniskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;

- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- melanoma;
- limfoma (limfātiskās sistēmas vēzis);
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājumi);
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- pārmērīga šķidruma uzkrāšanās ap plaušām;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- rīšanas traucējumi;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var rasties līdz vienam no 1000 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);
- sirdslēkme (sirdsdarbības apstāšanās);
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums/plīsums zarnās);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā slimība);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms;
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- iekaisuši ādas izsitumi;
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši, sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reta asins vēža forma);
- 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;
- izsitumu saasināšanās ar muskuļu vājumu;
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kuras nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hulio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma/ 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:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojumos), atsevišķu Hulio pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk kā 8 nedēļas, sargājot no gaismas iedarbības.

Ja pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce **jāizlieto 8 nedēļu laikā vai jāiznīcina** pat tad, ja tā pēc tam ielikta atpakaļ ledusskapī.

Pierakstiet datumu, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, kā arī datumu, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hulio satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir mononātrijs glutamāts, sorbīts, metionīns, polisorbāts 80, sālskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Hulio satur nātriju un sorbītu”).

Hulio ārējais izskats un iepakojums

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē ir sterils 40 mg adalimumaba šķīdums, izšķīdināts 0,8 ml dzidrā vai nedaudz opalescējošā, bezkrāsainā līdz gaiši brūngani dzeltenā šķīdumā.

Hulio pilnšļirce sastāv no plastmasas šļirces ar aizbāzni, un adatas ar adatas vāciņu. Iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pilnšļirces un 2, 2, 4 vai 6 spirta salvetes.

Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Hulio ir pieejams arī flakonos lietošanai bērniem vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

Lietošanas pamācība

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet pamācību un sekojiet tai soli pa solim. Jūsu ārsts, medmāsa vai kāds cits veselības aprūpes speciālists vispirms parādīs, kā injicēt Hulio pilnšļirci. Jautājiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums ir kādas neskaidrības.

Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības, injekciju varat veikt Jūs pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai aprūpētājs.

Katra pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei un satur vienu 40 mg adalimumaba devu.

Nejauciet Hulio šķīdumu ar citām zālēm.

Lai palīdzētu atcerēties, kurā(-ās) nedēļas dienā(-ās) jāinjicē Hulio, Jums var palīdzēt piezīmju rakstīšana kalendārā vai dienasgrāmatā.

Pirms sākšanas

Atrodiet klusu un labi apgaismotu telpu ar tīru un līdzenu darba virsmu un salieciet blakus visus piederumus, kuri nepieciešami, lai ievadītu sev injekciju.

Nepieciešamie piederumi:

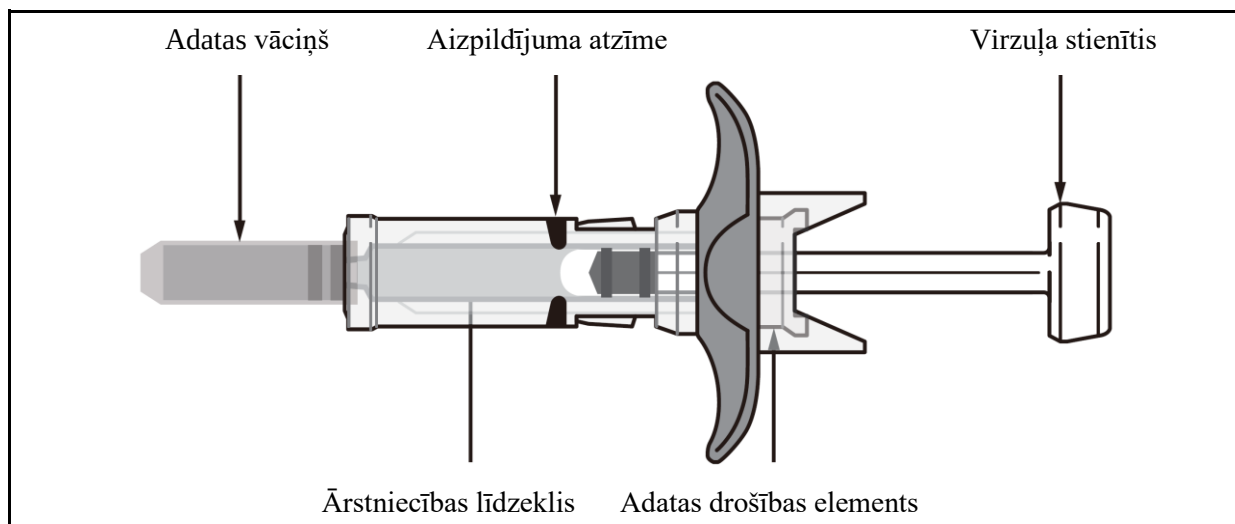
- 1 pilnšļirce;
- 1 spirta salvete (nav iekļauta Hulio iepakojumā);
- 1 aso atkritumu kontainers (nav iekļauts Hulio iepakojumā);
- 1 marles vai vates tampons (nav iekļauts Hulio iepakojumā).

Ja Jums nav nepieciešamo piederumu, jautājiet medicīnas māsai vai farmaceitam.

Pilnšļirces sagatavošana

Pilnšļirces jāuzglabā ledusskapī (2°C līdz 8°C temperatūrā).

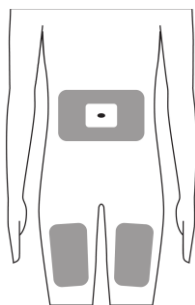
- Izņemiet vienu pilnšļirci no ledusskapja vismaz 30 minūtes pirms lietošanas, lai saturs sasniegtu istabas temperatūru.
 - NELIETOJIET citus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni, lai uzsildītu šļirci.
 - NEIEVIETOJIET šļirci atpakaļ ledusskapī pēc istabas temperatūras sasniegšanas.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kurš norādīts uz šļirces.
 - NELIETOJIET šļirci, ja beidzies derīguma termiņš.
- Pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka zāles ir aizpildījuma atzīmes līmenī vai tuvu tam (lai to redzētu, iespējams, šļirci vajadzēs nedaudz sakratīt) un šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains un tajā nav daļiņu.
 - NELIETOJIET šļirci, ja zāles nav tuvu aizpildījuma atzīmes līmenim.
 - NELIETOJIET šļirci, ja šķidrums ir duļķains vai mainījies krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.



Injekcijas veikšanas darbības

Katrā Hulio pilnšļirces injekcijas reizē uzmanīgi sekojiet tālāk norādītajiem soļiem.

1. solis – izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu



Vēders vai augšstilbi

Hulio pilnšļirce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā vai vēderā.

Katrā injekcijas reizē nepieciešams mainīt injekcijas vietu, injicējot vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.

Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- NEINJICĒJIET sarkanā, cietā, savainotā vai jutīgā ādā.
- NEINJICĒJIET rētās vai strijās.
- Ja Jums ir psoriāze, NEINJICĒJIET paaugstinātos, biezus, sarkanos vai plēkšņainos ādas reģionos vai bojājumos.
- NEINJICĒJIET caur apģērbu. Pavelciet malā jebkuru apģērbu, kurš varētu traucēt injekcijai.

2. solis – nomazgājiet rokas

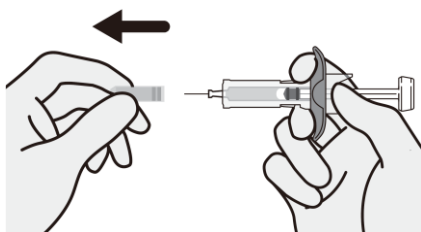
Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

3. solis – sagatavojiet injekcijas vietu

Notīriet ādu izvēlētajā injekcijas vietā ar spirta salveti.

- Nogaidiet, kamēr āda nožūst, – nepūti uz tās.
- NEPIESKARIETIES šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

4. solis – noņemiet adatas vāciņu



Ar taisnu kustību novelciet adatas vāciņu no šļirces. No adatas var izpilēt daži šķidruma pilieni – tas ir normāli. Tāpat ir normāli šķīdumā redzēt gaisa burbulus.

- NENOŅEMIET adatas vāciņu, līdz esat gatavs veikt injekciju.
- Izņemot adatu, NEGRIEZIET un nelokiet adatas vāciņu, jo tas var bojāt adatu.
- Nekādā gadījumā NEPIESKARIETIES virzulim un NEVELCIET to atpakaļ.
- NELIECIET atpakaļ vāciņu un NEPIESKARIETIES adatai ar pirkstiem, un neļaujiet adatai saskarties ar citiem priekšmetiem.
- NEMĒĢINIET atbrīvoties no gaisa burbuliem.
- NELIETOJIET pilnšļirci, ja tā pēc vāciņa noņemšanas ir nokritusi.

5. solis – saspiediet un turiet injekcijas vietu



Maigi saspiediet injekcijas vietu, lai paceltu ādas laukumu, un stingri turiet šo vietu.

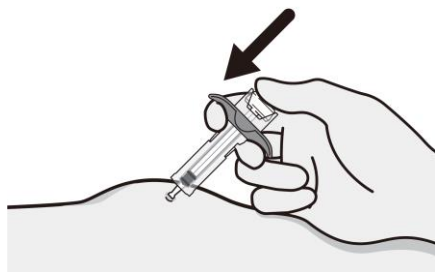
6. solis – ievietojiet adatu injekcijas vietā



Ar ātru un šautriņai līdzīgu kustību ievadiet adatu ādā 45° leņķī pret injekcijas vietu.

Uzmanieties, lai adata netiktu injicēta pirkstos, ar kuriem turat injekcijas vietu.

7. solis – injicējiet Hulo

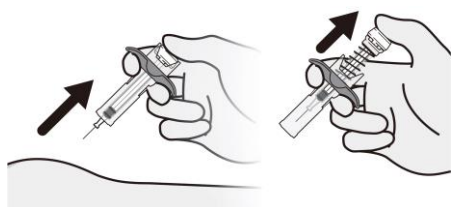


Kad adata ir pilnībā ievietota, atlaidiet saspiesto ādu.

Lēnām spiediet virzuli uz leju, līdz **ir injicētas visas zāles** un šļirce ir tukša.

- Ja virzulis nav nospiests līdz galam, pēc injekcijas nenostādās drošības elements, kuram jāaizsedz adatu.
- Injekcijas laikā **NEPĀRVIETOJĒT**, **NEPAGRIEZĪET** un **NEROTĒJĒT** šļirci.

8. solis – injekcijas beigas, izņemiet šļirci



Izvelciet šļirci no injekcijas vietas tādā pašā leņķī, kā tā tika ievietota, un atlaidiet īkšķi no virzuļa.

Katrai pilnšļircei ir drošības elements, kurš ievilks adatu atpakaļ pilnšļircē un aizsegs adatu, atlaižot virzuli. Ja adata netika ievilkta, uzmanīgi ievietojiet izmantoto šļirci aso priekšmetu konteinerā, lai izvairītos no savainojumiem.

Ja pēc injekcijas tās vietā rodas neliela asiņošana, uz dažām sekundēm viegli piespiediet ādai marles vai vates tamponu - **NERĪVĒJĒT** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, pārklājiņiet injekcijas vietu ar plāksteri.

9. solis – izmetiet šļirci un vāciņu

Lietotā šļirce un vāciņš jāiznīcina piemērotā aso atkritumu konteinerā.

Lai saņemtu norādījumus par to, kā pareizi atbrīvoties no piepildīta aso atkritumu konteineru, sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju.

- **NELIETOJĒT** šļirci **ATKĀRTOTI**.
- **NELIECIET** atpakaļ adatas vāciņu.
- **NEMETIET** aso atkritumu konteineru sadzīves atkritumu tvertnē.
- **NEIZMANTOJĒT** aso atkritumu konteineru **CITIEM NOLŪKIEM**.
- Vienmēr uzglabājiņiet aso atkritumu konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kura satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar kuru Jums jāiepazīstas pirms Hulio lietošanas, kā arī Hulio terapijas laikā. Vienmēr glabājiēt šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis terapijas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt 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, kuras nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas
3. Kā lietot Hulio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hulio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Hulio un kādam nolūkam to lieto

Hulio satur aktīvo vielu adalimumabu - zāles, kuras iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hulio ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīds artrīts;
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošs spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisks artrīts;
- psoriāze;
- hidradenitis suppurativa;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem.

Hulio aktīvā viela adalimumabs ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētam mērķim cilvēka organismā.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, kuru sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kurš iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir sastopams paaugstinātā daudzumā. Piesaistoties TNFα, Hulio samazina šo slimību iekaisuma procesu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms varētu būt jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nav pietiekami efektīvas, reimatoīdā artrīta ārstēšanā Jums tiks dots Hulio.

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

Hulio var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Parasti Hulio lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka Jums metotreksāts nav jālieto, Hulio var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīgas locītavu slimības, kas parasti vispirms parādās bērnībā.

Hulio lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, kā arī ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Vispirms Jums var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu vai ar entezītu saistītu artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hulio lieto, lai ārstētu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušajiem. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami efektīvi, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kurš tiek saistīts ar psoriāzi.

Hulio lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Hulio var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kuri pārklāti ar sudrabainām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biežus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hulio lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hulio lieto arī, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem zāļu uzklāšana uz ādas un UV gaismas terapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz saukta par “*acne inversa*”) ir ilgstoša un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kuri var strutot. Visbiežāk šie simptomi skar konkrētas ādas reģionus, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un sēžamvietā. Slimības skartajās zonās var rasties arī rētas.

Hulio lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Hulio var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kuras bieži pavada šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība.

Hulio lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlais kolīts, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nebūs pietiekami efektīvas, Jums tiks nozīmēts Hulio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kura bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kuras kustās pa redzes lauku). Hulio iedarbība samazina šo iekaisumu.

Hulio lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu.
- bērnus un pusaudžus no 2 līdz 17 gadu vecumam, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts, kuriem ir iekaisums, kas skar acs priekšējo daļu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hulio lietošanas

Nelietojiet Hulio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Hulio injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms Hulio lietošanas konsultējieties ar savu ārstu. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Hulio terapijas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu darbība. Šīs infekcijas var būt nopietnas - piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas, kā arī citas retas 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 īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.

Tuberkuloze

- Ir bijuši reģistrēti tuberkulozes saslimšanas gadījumi adalimumaba terapijas pacientiem, tāpēc Jūsu ārsts pirms Hulio terapijas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju vai simptomu. Šī pārbaude iekļaus pilnu medicīnisku novērtēšanu, tai skaitā slimību vēstures ievākšanu un skrīniņu (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta atgādinājuma kartītē. Ir ļoti būtiski informēt ārstu par to, ka Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai ja Jūs esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja terapijas laikā vai pēc tās Jums parādās tuberkulozes simptomi (nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas pazīmes.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat uz reģioniem, kuros ir izplatītas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas atkārtotas infekcijas vai citas veselības problēmas, kas palielina infekcijas risku

B hepatīta vīruss

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija, vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārsts Jums veiks HBV testu. Adalimumabs var atkārtoti aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa pārnēsātāji. Dažos retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Pacienti, kuri vecāki par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Hulio lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Hulio terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

Ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums ir plānots veikt ķirurģisku operāciju vai stomatoloģisku procedūru, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Hulio. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi apturēt Hulio terapiju.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē nervu aizsargslāni), piemēram, multiplā skleroze, Jūsu ārsts izlems, vai Jūs varat uzsākt vai turpināt Hulio terapiju. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcinācija

- Dažas vakcīnas satur dzīvas, taču novājinātas baktērijas vai vīrusus, kas izraisa slimības, un tās nedrīkst lietot Hulio terapijas laikā, jo tās var izraisīt infekcijas.
- Pirms jebkuru vakcīnu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.
- Bērniem, ja iespējams, ir ieteicams veikt visas vecumam paredzētās vakcinācijas pirms Hulio terapijas uzsākšanas.
- Ja Jūs esat saņēmusi Hulio grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Hulio, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir nopietni sirds funkcijas traucējumi. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Hulio, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, sasitumi, asiņošana vai bāla sejas krāsa

- Dažu pacientu organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai palīdzētu organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ir reģistrēti ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir ilgstošs smagas formas reimatoīdais artrīts, var būt augstāks vidējais limfomas un leikozes risks (vēža formas, kuras ietekmē asinsšūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hulio, var paaugstināties limfomas (vēzis, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozes risks (vēža formas, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs kopā ar Hulio lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas reģioni vai ja notiek vizuālas esošo plakumu vai bojājuma vietu izmaiņas, informējiet par to savu ārstu.
- Ar citu TNF α blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ir reģistrēti cita vēža formas (ne limfomas) gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar adalimumabu var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar Jūsu ārstu, ja rodas tādi simptomi, kā ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Nelietojiet Hulio bērniem ar poliarikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu un hronisku neinfekciozu uveītu, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar entezītu saistītu artrītu un Krona slimību, kuri ir jaunāki par 6 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar perēkļaino psoriāzi, kuri ir jaunāki par 4 gadiem.
- Nelietojiet Hulio bērniem ar *hidradenitis suppurativa*, kuri ir jaunāki par 12 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ieteikts lietot citu tilpuma devu.

Citas zāles un Hulio

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

Nelietojiet Hulio kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu. Hulio un anakinra vai abatacepta kombinācija nav ieteicama sakarā ar iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citu iespējamo farmakoloģisku mijiedarbību risku. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Hulio var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem), steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hulio 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.
- Hulio drīkst lietot bērna barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hulio 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 Hulio.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hulio nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hulio lietošanas iespējama telpas griešanās sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Hulio satur nātriju un sorbītu

Katra Hulio pildspalvveida pilnšļirce satur 38,2 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Hulio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hulio.

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

Parastā deva pieaugušajiem ar minētajām slimībām ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katru otro nedēļu kā vienu devu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošanu turpina Hulio terapijas laikā. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hulio var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesāņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hulio, ārsts var izlemt dot Jums 40 mg adalimumaba devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Hulio tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devas saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 20 mg, pēc nedēļas 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
ieteicamā Hulio sākumdeva ir 40 mg, pēc nedēļas 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (ievadītas četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 2 nedēļas vēlāk 80 mg (ievadītas divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.

Ārstēšanas laikā ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Hulio sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc nedēļas 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami efektīvi, bērns ārsts to var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ārstēšanas laikā ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devas saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni vai pusaudži ar Krona slimību

6–17 gadus veciem bērniem vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg:

parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām - 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

6–17 gadus veci bērni vai pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:

parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pacienti, kuriem nepieciešama mazāka deva nekā 40 mg, Hulio jālieto 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vai 40 mg flakona formā.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Hulio deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākotnējā deva (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un tad 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbojas pietiekami efektīvi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg:
parastā Hulio deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg:
parastā Hulio deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu, kas skar acs mugurējo daļu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Hulio tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.

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

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg:
parastā Hulio deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kuru var injicēt vienu nedēļu pirms ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas.

2–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg:
parastā Hulio deva ir 40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kuru var injicēt vienu nedēļu pirms ieteicamās devas lietošanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuriem nozīmētā deva ir mazāka par 40 mg, ir jālieto Hulio 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vai Hulio 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām flakonā (pieejams aptiekā).

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Hulio ievada zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.

Sīkāki norādījumi par Hulio injicēšanu ir sniegti lietošanas pamācībā.

Ja esat lietojis Hulio vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat injicējis Hulio biežāk, nekā noteikts, zvaniet ārstam vai farmaceitam un paskaidrojiet, ka Jūs esat injicējis lielāku devu, nekā nepieciešams. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hulio

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

Ja pārtraucat lietot Hulio

Lēmums pārtraukt Hulio lietošanu ir jāpārrunā ar Jūsu ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas Jums var atjaunoties slimības simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel 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 no tām var būt nopietnas un tām nepieciešama steidzama ārstēšana.

Blakusparādības var parādīties līdz pat 4 mēnešus pēc pēdējās Hulio injekcijas vai vēlāk.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, rokas, vai kājas;
- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- elpas trūkums slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums;
- bāla sejas āda, reibonis, nepārejošs drudzis, ļoti viegli veidojas zilumi vai sākas asiņošana.

Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja pamanāt šādus simptomus:

- infekcijas pazīmes un simptomus, piemēram, drudzi, sliktu dūšu, brūces, zobu veselības problēmas, dedzinošu sajūtu urinējot, vājumu vai nogurumu, klepu;
- nervu darbības traucējumu simptomus, piemēram, tirpšanu, nejutīgumu, redzes dubultošanos, vai vājumu rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, uztūkumu vai nedzīstošas čūlas;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētās pazīmes un simptomi var atspoguļot zemāk minētās blakusparādības, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var rasties 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, kakla infekcija, pneimonijs);
- anormāli asins analīžu rezultāti;
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes kaulos un muskuļos.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);

- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- vieglas alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu/plakstiņu iekaisums vai pietūkums;
- vertigo (reibonis vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asiņu uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas;
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- zemādas asinsizplūdumi;
- niezoši izsitumi;
- nieze, ādas iekaisums (tai skaitā, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās (sarkana, plēkšņaina āda);
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai zemādas asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūniskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;

- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- melanoma;
- limfoma (limfātiskās sistēmas vēzis);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājumi);
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- pārmērīga šķidruma uzkrāšanās ap plaušām;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- rīšanas traucējumi;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var rasties līdz vienam no 1000 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);
- sirdslēkme (sirdsdarbības apstāšanās);
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums/plīsums zarnās);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā slimība);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms;
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- iekaisuši ādas izsitumi;
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoidā ādas reakcija (niezoši, sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reta asins vēža forma);
- 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;
- izsitumu saasināšanās ar muskuļu vājumu;
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kuras nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hulio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma/ 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:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojumos), atsevišķu Hulio pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk kā 8 nedēļas, sargājot no gaismas iedarbības. Ja pildspalvveida šļirce ir izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pildspalvveida šļirce **jāizlieto 8 nedēļu laikā vai jāiznīcina** pat tad, ja tā pēc tam ielikta atpakaļ ledusskapī.

Pierakstiet datumu, kad pildspalvveida šļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, kā arī datumu, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hulio satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir mononātrijs glutamāts, sorbīts, metionīns, polisorbāts 80, sālskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Hulio satur nātriju un sorbītu”).

Hulio ārējais izskats un iepakojums

Hulio 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē ir sterils 40 mg adalimumaba šķīdums, izšķīdināts 0,8 ml dzidrā vai nedaudz opalescējošā, bezkrāsainā līdz gaiši brūngani dzeltenā šķīdumā.

Hulio pildspalvveida pilnšļirce ir izgatavota no plastmasas ar aizbāzni un adatu ar adatas vāciņu.

Iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces un 2, 2, 4 vai 6 spirta salvetes. **Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces.**

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Hulio ir pieejams arī flakonos lietošanai bērniem vai pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Portugal

Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas pamācība

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet pamācību un sekojiet tai soli pa solim. Jūsu ārsts, medmāsa vai kāds cits veselības aprūpes speciālists vispirms parādīs, kā injicēt Hulio pildspalvveida pilnšļirci. Jautājiet savam ārstam vai medmācai, ja Jums ir kādas neskaidrības.

Nemēģiniet injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības, injekciju varat veikt Jūs pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai aprūpētājs.

Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei un satur vienu 40 mg adalimumaba devu.

Nejauciet Hulio šķīdumu ar citām zālēm.

Lai palīdzētu atcerēties, kurā(-ās) nedēļas dienā(-ās) jāinjicē Hulio, Jums var palīdzēt piezīmju rakstīšana kalendārā vai dienasgrāmatā.

Pirms sākšanas

Atrodiet klusu un labi apgaismotu telpu ar tīru un līdzenu darba virsmu un salieciet blakus visus piederumus, kuri nepieciešami, lai ievadītu sev injekciju.

Nepieciešamie piederumi:

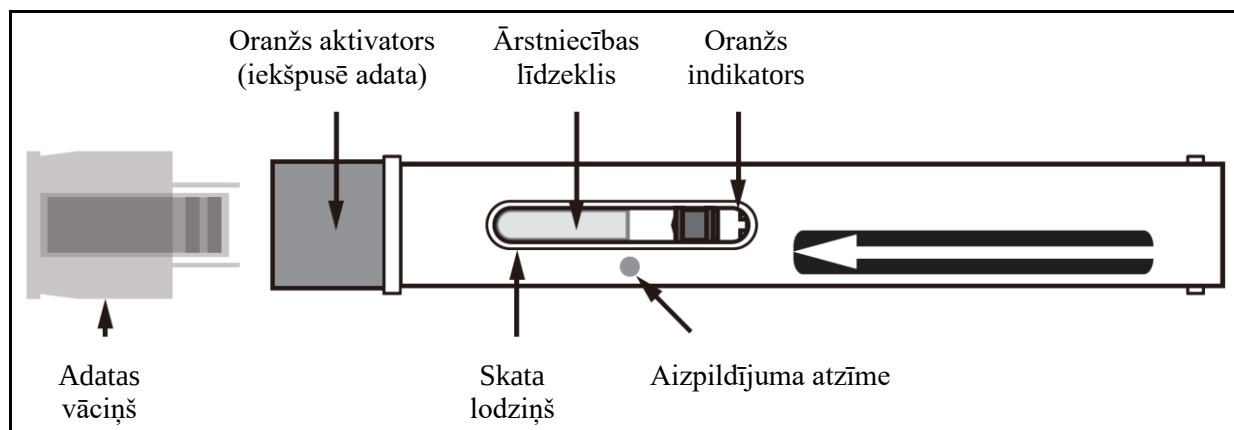
- 1 pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvete (nav iekļauta Hulio iepakojumā);
- 1 aso atkritumu kontainers (nav iekļauts Hulio iepakojumā);
- 1 marles vai vates tampons (nav iekļauts Hulio iepakojumā).

Ja Jums nav nepieciešamo piederumu, jautājiet medicīnas māsai vai farmaceitam.

Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana

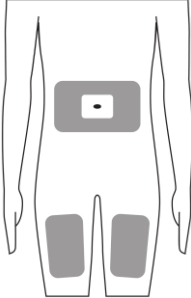
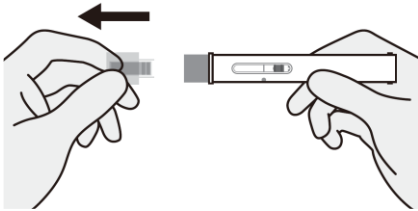
Pildspalvveida pilnšļirces jāuzglabā ledusskapī (2°C līdz 8°C temperatūrā).

- Izņemiet vienu pildspalvveida šļirci no ledusskapja vismaz 30 minūtes pirms lietošanas, lai saturs sasniegtu istabas temperatūru.
 - NELIETOJIET citus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni, lai uzsildītu pildspalvveida šļirci.
 - NEIEVIETOJIET pildspalvveida šļirci atpakaļ ledusskapī pēc istabas temperatūras sasniegšanas.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kurš norādīts uz pildspalvveida šļirces.
 - NELIETOJIET pildspalvveida šļirci, ja beidzies derīguma termiņš.
- Pārbaudiet lodziņu, lai pārliecinātos, ka zāles ir aizpildījuma atzīmes līmenī vai tuvu tam (lai to redzētu, iespējams, pildspalvveida šļirci vajadzēs nedaudz sakratīt) un šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains un tajā nav daļiņu.
 - NELIETOJIET pildspalvveida šļirci, ja zāles nav tuvu aizpildījuma atzīmes līmenim.
 - NELIETOJIET pildspalvveida šļirci, ja šķidrums ir duļķains vai mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.

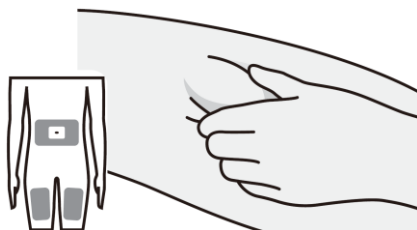


Injekcijas veikšanas darbības

Katrā Hulo pildspalvveida pilnšļirces injekcijas reizē uzmanīgi sekojiet tālāk norādītajiem soļiem.

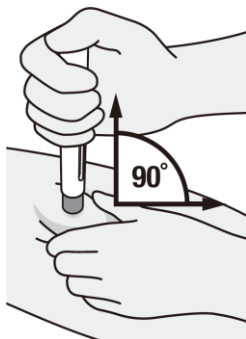
1. solis – izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu  Vēders vai augšstilbi	Hulo pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā vai vēderā. Katrā injekcijas reizē nepieciešams mainīt injekcijas vietu, injicējot vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas. Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas. • NEINJICĒJIET sarkanā, cietā, savainotā vai jutīgā ādā. • NEINJICĒJIET rētās vai strijās. • Ja Jums ir psoriāze, NEINJICĒJIET paaugstinātos, biezus, sarkanos vai plēkšņainos ādas reģionos vai bojājumos. • NEINJICĒJIET caur apģērbu. Pavelciet malā jebkuru apģērbu, kurš varētu traucēt injekcijai.
2. solis – nomazgājiet rokas Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.	
3. solis – sagatavojiet injekcijas vietu Notīriet ādu izvēlētajā injekcijas vietā ar spirta salveti. • Nogaidiet, kamēr āda nožūst, - nepūti uz tās. • NEPIESKARIETIES šai vietai pirms injekcijas veikšanas.	
4. solis – noņemiet pildspalvveida šļirces vāciņu 	Ar taisnu kustību novelciet adatas vāciņu no pildspalvveida šļirces. No adatas var izpilēt daži šķidruma pilieni - tas ir normāli. Tāpat ir normāli šķīdumā redzēt gaisa burbuļus. • NENOŅEMIET adatas vāciņu, līdz esat gatavs veikt injekciju. • Novelciet adatas vāciņu ar taisnu kustību, NESKRŪVĒJIET to. • NELIECIET atpakaļ vāciņu un NEPIESKARIETIES adatai ar pirkstiem, un neļaujiet adatai saskarties ar citiem priekšmetiem. • NEPIESKARIETIES oranžajam aktivatoram ar pirkstiem (no šī aktivatora tiek izvadīta adata). • NELIETOJIET pildspalvveida šļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Pildspalvveida šļirces sastāvdaļas var būt bojātas. • NELIETOJIET pildspalvveida šļirci, ja tai nav adatas vāciņa vai tas nav droši piestiprināts.

5. solis – saspiediet un turiet injekcijas vietu



Maigi saspiediet injekcijas vietu, lai paceltu ādas laukumu, un stingri turiet šo vietu.

6. solis – ievadiet pildspalvveida šļirci



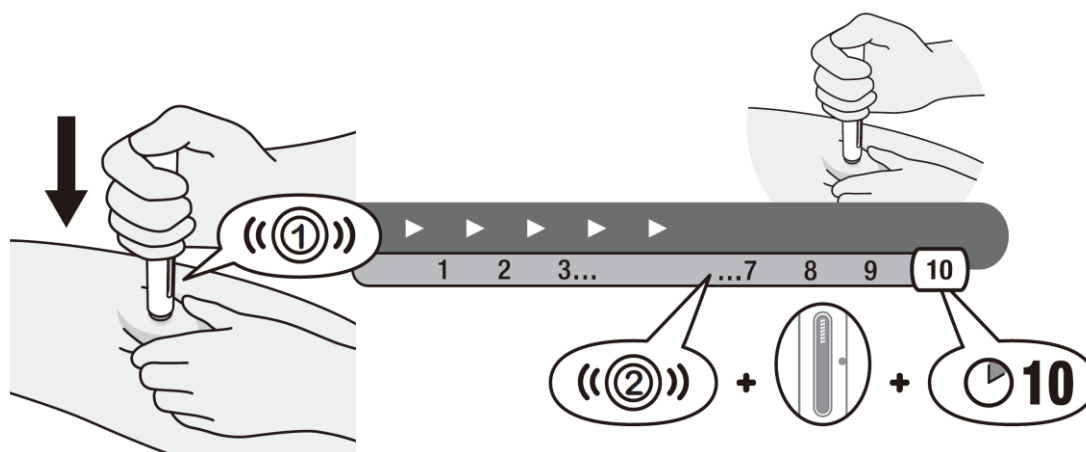
Novietojiet pildspalvveida šļirces oranžo aktivatoru uz injekcijas vietas.

Turiet pildspalvveida šļirci 90° leņķī pret injekcijas vietu tā, lai Jums ir redzams skata lodziņš.

Uzmanieties, lai pildspalvveida šļirce netiktu injicēta pirkstos, ar kuriem turat injekcijas vietu.

7. solis – sāciet injekciju

8. solis – turiet nospiestu līdz otrajam KLIKŠĶIM un 10 sekundes



7. solis

Stingri piespiediet pildspalvveida šļirci pret injekcijas vietu, lai ieslēgtu oranžo aktivatoru un sāktu injekciju.

Turpiniet turēt nospiestu pēc pirmā KLIKŠĶA atskanēšanas. Pirmais KLIKŠĶIS signalizē par injekcijas sākumu.

Skata logā būs redzams, kā oranžais indikators kustas uz priekšu, attēlojot injekcijas gaitu.

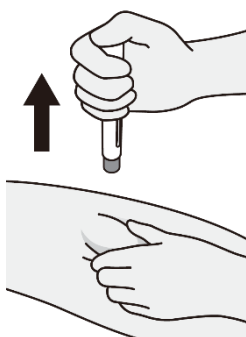
- Injekcijas laikā **NEPĀRVIETOJIET**, **NEPAGRIEZIET** un **NEROTĒJIET** pildspalvveida šļirci.

8. solis

Turpiniet turēt pildspalvveida šļirci uz injekcijas vietas, līdz notiek viens vai visi no tālāk minētajiem:

- atskan otrais KLIKŠĶIS;
- pagājušas 10 sekundes;
- oranžais indikators ir apstājies un pilnībā aizsedzis skata logu.

9. solis – injekcijas beigas, izņemiet pildspalvveida šļirci



Ar taisnu kustību izvelciet pildspalvveida šļirci no injekcijas vietas.

Ja pēc injekcijas tās vietā rodas neliela asiņošana, uz dažām sekundēm viegli piespiediet ādai marles vai vates tamponu - **NERĪVĒJIET** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, pārklājiet injekcijas vietu ar plāksteri.

10. solis – izmetiet pildspalvveida šļirci un vāciņu

Lietotā pildspalvveida šļirce un vāciņš jāiznīcina piemērotā aso atkritumu konteinerā.

Lai saņemtu norādījumus par to, kā pareizi atbrīvoties no piepildīta aso atkritumu konteinerā, sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju.

- NELIETOJIET pildspalvveida šļirci ATKĀRTOTI.
- NELIECIET atpakaļ adatas vāciņu.
- NEMETIET aso atkritumu konteineru sadzīves atkritumu tvertnē.
- NEIZMANTOJIET aso atkritumu konteineru CITIEM NOLŪKIEM.
- Vienmēr uzglabājiet aso atkritumu konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

