

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 20 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām. (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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 Humira jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi to slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kam indicēts Humira. Oftalmologiem tiek ieteikts pirms Humira nozīmēšanas konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Humira 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 Humira.

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

Devas

Pediatrikā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

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

1. tabula. Humira 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 netiek konstatēta iedarbība, ārstēšanas turpināšana ir rūpīgi jāapsver.

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

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

Ar entezītu saistīts artrīts

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

2. tabula. Humira deva pacientiem, kam 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

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

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

3. tabula. Humira deva bērniem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	Sākusdeva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākusdevas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sākusdeva ir 40 mg, pēc tam pa 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 Humira, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

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

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

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

Krona slimība bērniem

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

4. tabula. Humira 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 palielināties 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 palielināties nevēlamu blakusparādību risks: • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu

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

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

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

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

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

Uveīts bērniem

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

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

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

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

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

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

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Humira lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

Lietošanas veids

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

Ir pieejams arī citu stiprumu un formu Humira.

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, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

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

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

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Humira attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Humira 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 Humira lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši Humira, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listeriozes, legionelozes 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

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma Humira. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

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

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Humira 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 Humira jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

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

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar Humira, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Humira tuberkuloze atkārtojās.

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

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Humira, 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 Humira lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp Humira ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Humira jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas

pazīmju. Pacientiem, kam bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Humira, 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, Humira lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp 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 palielināts 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 Humira saņēma azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatiopriņa vai 6-merkaptopurīna un Humira kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Humira, 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 Humira terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Humira 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 PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Humira un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav melanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī 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 palielinātu 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, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Humira lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Humira 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 Humira terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti 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 Humira.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un

palielinātu mirstību sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Pacientiem, kas saņem Humira, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Humira jālieto uzmanīgi. Humira ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi, vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Humira jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. 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 attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

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

Tievo zarnu aizsprostojums

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 20 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Humira pētīts pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Humira monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Humira lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Humira

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo 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% 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 Humira var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Humira 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 AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma Humira, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

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

Humira lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF antagonisti, tādi kā Humira, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Humira lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozi, limfomu un *HSTCL*).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Reti saņemti 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 tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. Blakusparādības ir sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc 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. OSG ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula
Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa	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), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšinfekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī 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 vairogdziedzeru 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

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	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⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	vēdera sāpes, 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 ekzfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze,

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	alopēcija ¹⁾ , nieze
	Reti	Svīšana naktīs, rēta <i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	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
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	Dzišanas traucējumi

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

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi

¹⁾ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem

²⁾ Vidējās ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija

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

Uveīts

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar Humira ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tostarp 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 Humira 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, Humira pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, Humira pētījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriskiem pacientiem ar uveītu, kuriem Humira pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo Humira 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 Humira ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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.

Pēcregistrācijas 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).

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

Autoantivielas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar Humira ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Humira 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 Humira ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 104 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar Humira ārstēto pacientu un 1,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

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

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

3. fāzes pētījumos ar Humira pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja divu no ķermeņa masas atkarīgu devu balstītas terapijas 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 Humira ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar Humira ārstēto pacientu un

1,8% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

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

Kontrolētos Humira pētījumos, kas nebija ilgāki par 80 nedēļām (0. nedēļā ievadot 80 mg sākumdevu, vēlāk, sākot ar 1. nedēļu, ievadot pa 40 mg katru otro nedēļu), pieaugušiem pacientiem ar uveītu, kuri tika ārstēti ar Humira 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 Humira 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, tādu kā hepatītu, tajā skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC_{50} 0,1 – 0,2 nM), daudzuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar Humira 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 Humira ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Humira ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pēc ārstēšanās ar Humira pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacienti 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

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

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

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

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

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Humira, 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 Humira/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Humira monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. 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

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

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

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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 Humira, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

**p < 0,01, Humira, 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 (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) raksturlielumi) 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 nejaušināti iedalīti, lai saņemtu Humira pa 40 mg katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot Humira pa 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 Humira pa 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 Humira plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

RA pētījumos I - IV ar Humira 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 Humira un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Humira 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	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. b. p vērtība iegūta no Humira monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. c. p vērtība iegūta no Humira 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 nejaušināti iedalīti, lai saņemtu Humira pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot Humira pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma Humira 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 Humira/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 9. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, 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 Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, 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	Humira/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- Humira/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	p-vērtība
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
LSS (JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksāts.

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

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Humira n=274 (95% ticamības intervāls)	Humira/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 Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti metotreksāta monoterapijai, Humira monoterapijai un Humira/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādījās radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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 Humira 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 Humira devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumā I, III, IV).

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

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

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēklaino psoriāzi ($\geq 10\%$ 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. Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēklaino 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 Humira 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg Humira saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildu 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ĀVN punktu skaits bija no „mērena” (53% iekļauto subjektu) līdz „smagam” (41%) un „ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja Humira 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 Humira devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu Humira 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 ĀVN punktu skaits variēja no „viegla” ($<1\%$) līdz „mērenam” (48%), „smagam” (46%) un „ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos, bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā Humira tika nozīmēta 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 (%)	Humira 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: tīrais/minimālais	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, Humira, salīdzinot ar placebo		

12. tabula.

Ps pētījums II (CHAMPION) – Efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg katru 2. ned. N=108 n (%)
≥ 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: tīrais/minimālais	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira, salīdzinot ar placebo			
^b p<0,001 Humira, salīdzinot ar metotreksātu			
^c p<0,01 Humira, salīdzinot ar placebo			
^d p<0,05 Humira, salīdzinot ar metotreksātu			

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5% pacientu, kuri turpināja lietot Humira, 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 saņemot Humira terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemot Humira atvērta tipa pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem, pēc papildu 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums 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 ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atvērta tipa 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” ĀVN 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 „skaidra” 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.

Atvērtā tipa 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 Humira 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 Humira 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 Humira, sasniedza ĀVN 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 Humira efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg Humira 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 Humira 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). Humira 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	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Humira 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un ≥ 2 . pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, Humira, salīdzinot ar placebo					

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

Krona slimība pieaugušajiem

Humira lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos

pētījumos vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (KSAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauts vienlaikus lietot stabilas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskas 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 nejaušināti iekļauti vienā no četrām ārstēšanas grupām – placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Humira 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 saņemt vai nu 160 mg Humira 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.

Klīniskas 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 saņemt 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu vai placebo, kopējam pētījumam ilgumam esot 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (KSAI samazinājums ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija klīniskas atbildes reakcijas. Pēc 8. nedēļas bija atļauts pakāpeniski samazināt kortikosteroīda devu.

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

14. tabula
Klīniskas remisijas indukcija un atbildes reakcija
(Procentuālais pacientu daudzums)

	KS Pētījums I: infliksimabu iepriekš nelietojuši pacienti			KS Pētījums II: infliksimabu iepriekš lietojuši pacienti	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira un placebo daļu pāru salīdzinājumi.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Līdzīgu remisijas biežumu 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 biežums 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 daudzums)

	Placebo	40 mg Humira katru otro nedēļu	40 mg Humira 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)**

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

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

^a No tiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus

No pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas 4. nedēļā, 43% pacientu, kuri saņēma Humira balstterapiju, bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, 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 reakciju daudzumu (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 nejaušināti iedalīti saņemt Humira 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

Humira drošums un efektivitāte ir vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, ar 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, kam bija izolēts priekšējās kameras uveīts. Pacienti vispirms saņēma placebo vai Humira 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas - Humira 40 mg katru otro nedēļu. Bija atļauts lietot stabilas nebioloģiskas izcelsmes imūnsupresanta devas.

Pētījumā UV I tika vērtēti 217 pacienti, kam 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, kam pētījuma sākumā bija pasīvs, ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–60 mg/dienā) ilgstoši ārstējams uveīts, lai kontrolētu slimību. Vēlāk

pacienti šo zāļu deva obligāti bija pakāpeniski jāsamazina tā, lai kortikosteroīda lietošana līdz 19. nedēļai tiktu pilnībā pārtraukta.

Abos pētījumos primārais efektivitāti raksturojošais 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 korigēto 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. Pacienti tika atļauts turpināt lietot pētījuma zāles arī pēc 78. nedēļas, līdz laikam, kad zāles Humira bija pieejamas.

Klīniskā atbildes reakcija

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

16. tabula.
Pētījumā UV 1 un UV II novērotais laiks līdz ārstēšanas neveiksmei

Analīze Zāles	n	Neveiksme n (%)	Laiks 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

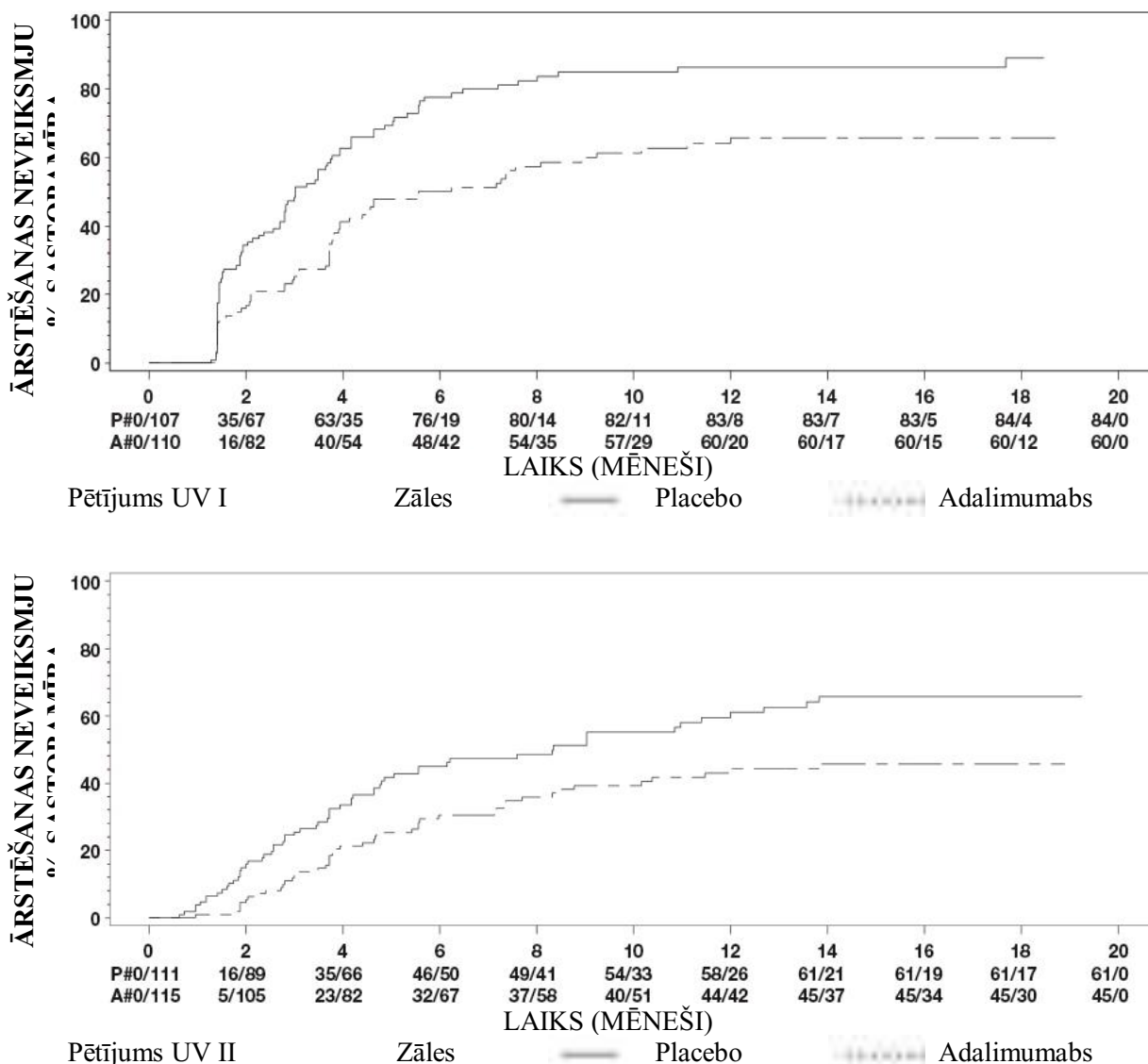
Piebilde. Par gadījumu tika uzskatīta ārstēšanas neveiksme, sākot ar 6. nedēļu pētījumā UV I, vai ārstēšanas neveiksme, sākot ar 2. nedēļu pētījumā UV 2. Pētījuma atstāšana ar nesekmīgu ārstēšanu nesaistītu iemeslu dēļ tika cenzēta pētījuma atstāšanas laikā.

^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# – HUMIRA (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 nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaikus 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, kas dalību pētījumā pārtrauca, ar 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 Humira attiecībā uz vispārīgo redzes spēju, acu sāpēm, redzi tuvumā, garīgo veselību un kopējo novērtējumu, un pētījumā UV II šie apakšparametri liecināja par labu Humira attiecībā uz vispārīgo redzes spēju un garīgo veselību. Pētījumā UV I ar redzi saistītās parādības skaitliski neliecināja par labu Humira attiecībā uz krāsu redzi, un pētījumā UV II tās neliecināja par labu Humira attiecībā uz krāsu redzi, perifēro redzi un redzi tuvumā.

Imunogenitāte

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

Pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija 4 – 17 gadus veci, antivielas pret adalimumabu tika atklātas 15,8% (27/171) pacientu, kas tika ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuriem vienlaikus netika lietots metotreksāts, sastopamība bija 25,6% (22/86), salīdzinot ar 5,9% (5/85), ja adalimumabs tika lietots papildus metotreksātam. Starp 2–< 4 gadus veciem un vismaz četrus gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisku artrītu, kuru ķermeņa masa bija < 15 mg, adalimumaba antivielas tika atklātas 7% pacientu (vienam no 15), un viens pacients vienlaikus saņēma metotreksātu.

Pacientiem, kuriem bija ar entezītu saistīts artrīts, antivielas pret adalimumabu atklāja 10,9% (5/46) pacientu, kurus ārstēja ar adalimumabu. Pacientiem, kuriem vienlaikus nelietoja metotreksātu, sastopamības biežums bija 13,6% (3/22), salīdzinot ar 8,3% (2/24), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem, kuri piedalījās I, II un III reimatoīdā artrīta pētījumā, antivielas pret adalimumabu tika noteiktas dažādos brīžos 6 līdz 12 mēnešu laikā. Pamatpētījumos antivielas pret adalimumabu konstatēja 5,5% (58/1053) pacientu, kurus ārstēja ar adalimumabu, un — salīdzinājumam — 0,5% (2/370) pacientu, kuri saņēma placebo. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, šis biežuma rādītājs bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabs tika lietots papildus metotreksātam.

Pacientiem ar pediatriko psoriāzi antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 5/38 subjektiem (13%), kuru ārstēšanai tika izmantota 0,8 mg/kg adalimumaba monoterapija.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 77/920 subjektiem (8,4%), kuru ārstēšanai tika izmantota adalimumaba monoterapija.

Starpt pieaugušiem pacientiem ar perēklaino psoriāzi, kuri saņēma ilgstošu adalimumaba monoterapiju un piedalījās terapijas pārtraukšanas un atsākšanas pētījumā, adalimumaba antivielu veidošanās sastopamība (11 no 482 pacientiem jeb 2,3%) bija līdzīga tai, kas tika novērota pirms terapijas pārtraukšanas (11 no 590 pacientiem jeb 1,9%).

Adalimumabu saņēmušiem pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību, adalimumaba antivielu rašanās sastopamība bija 3,3%.

Starpt pacientiem ar Krona slimību adalimumaba antivielas tika atklātas septiņiem no 269 pacientiem jeb 2,6%.

Starpt pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu uveītu adalimumaba antivielas tika atklātas 4,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu (12 no 249 pacientiem).

Imunogenitātes analīzes ir specifiskas zālēm, tāpēc antiviēlu veidošanās daudzumu nevar salīdzināt ar citu zāļu analīzēm.

Pediātriskā populācija

Juvenāls idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenāls idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA-I

Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4–17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās — ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² līdz maksimāli 40 mg Humira 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
4 līdz 7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8 līdz 12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13 līdz 17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacienti, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediātrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu Humira 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 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 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	Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi 32 nedēļu perioda beigās ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	>32 nedēļas	20 nedēļas	>32 nedēļas	14 nedēļas

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA-II

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

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Humira lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) Humira maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA Humira maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā

artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%) pacientiem Humira grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta Humira grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēklainā psoriāze bērniem

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

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

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

	MTX ^a N=37	Humira 0,8 mg/kg katru 2. ned. N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotreksāts		
^b P=0,027, Humira 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX		
^c P=0,083, Humira 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX		

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

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

Krona slimība bērniem

Humira 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 pediatrikiem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikās Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30 . Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas

pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu $\geq$ 40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu $<$ 40 kg.

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

20. tabula Balstterapijas shēma		
Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
$<$ 40 kg	10 mg reizi 2 ned.	20 mg reizi 2 ned.
$\geq$ 40 kg	20 mg reizi 2 ned.	40 mg reizi 2 ned.

Efektivitātes rezultāti

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

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

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

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

¹ salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

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

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

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

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

Uveīts bērniem

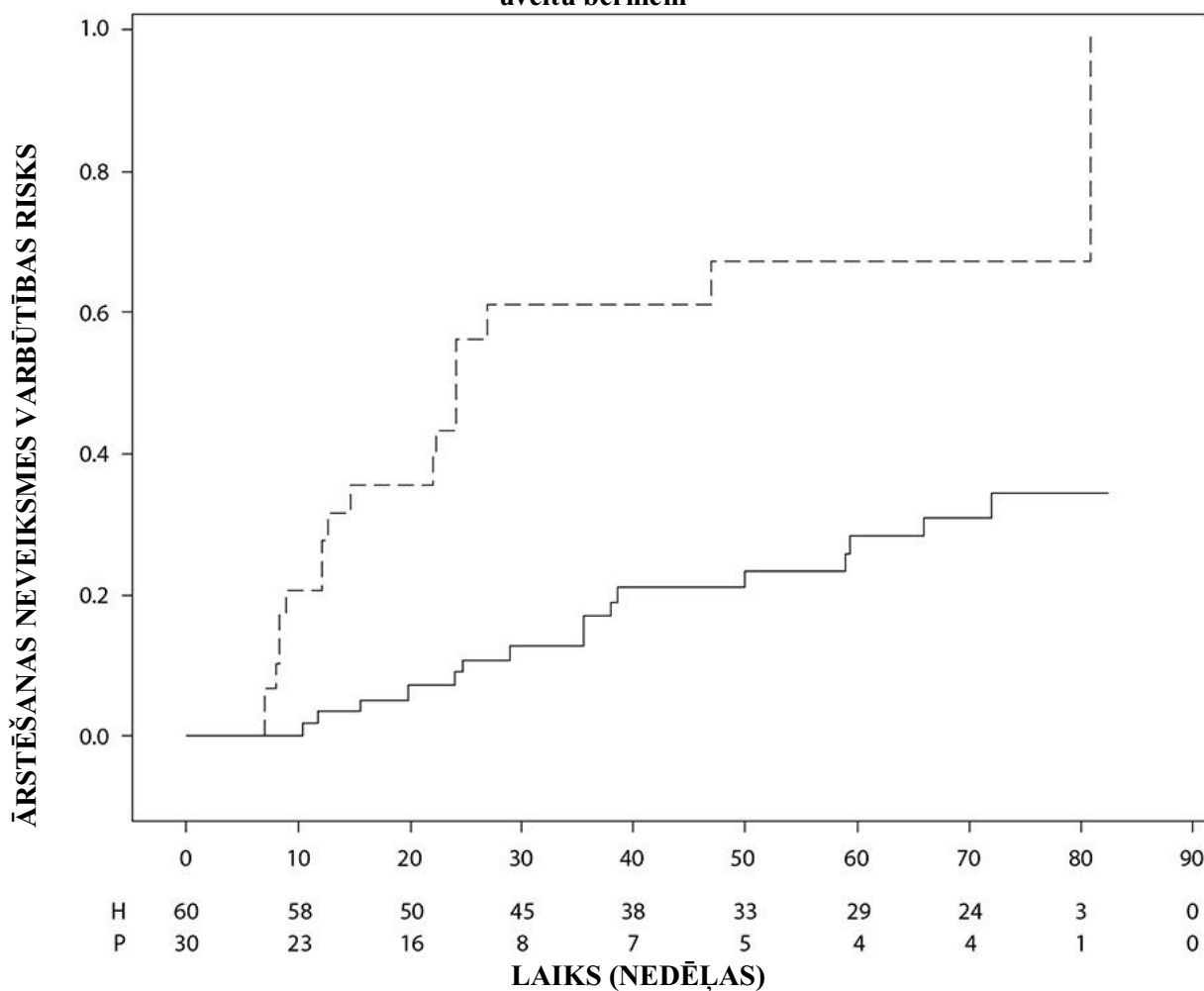
Humira drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, neskatoties uz vismaz 12 nedēļu ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciозs acs priekšējās kameras uveīts. Pacienti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

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

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



Zāles

----- Placebo

———— Adalimumabs

Piezīme: P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); H – HUMIRA (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

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

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

metotreksāta un $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2 % CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m^2 (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6 – 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriiskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā $\pm\text{SN}$ 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 nejaušināti iedalīti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi 2 ned.), vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 ned.), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā ($\pm\text{SN}$) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja nejaušināti iedalīto terapiju, vidējā ($\pm\text{SN}$) 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, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kam deva tika palielināta no ievadīšanas reizi 2 nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā ($\pm\text{SN}$) 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 pediatriiskajiem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriiskajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem par pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķītamā koncentrācija plazmā, kura 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 šķītamā 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 bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā 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.

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 Humira piesātinošā deva un pēc tam 2. nedēļā ievadīta 40 mg Humira deva nodrošina, ka indukcijas periodā serumā sasniegtā minimālā adalimumaba koncentrācija ir aptuveni 5,5 µg/ml. 0. nedēļā ievadīta 160 mg Humira piesātinošā deva un pēc tam 2. nedēļā ievadīta 80 mg Humira 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 Humira balstdevu, novērotais minimālais aktīvās vielas līmenis līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 7 µg/ml.

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

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku 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

Humira nav pētīta pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Mannīts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Vienu Humira pilnšļirci ir atļauts ne ilgāk kā 14 dienas uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Šļirce jāsgādā no gaismas un jāiznīcina, ja tā 14 dienu laikā nav izlietota.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Humira 20 mg šķīdums injekcijām vienreizlietojamā 1. tipa stikla pilnšļircē ar brombutilgumijas virzuļa galviņu, adatu un termoplastmasas elastomēra adatas aizsarguzmavu.

Iepakojumā:

- divas blisterī iepakotas pilnšļirces ar 0,2 ml sterila šķīduma kopā ar spirta salveti.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/256/022

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 8. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Humira kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

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

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

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

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Humira kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Humira var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav

piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Nav veikti pētījumi par Humira lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ar entezītu saistīts artrīts

Humira 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)

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Psoriātiskais artrīts

Humira indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka Humira 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

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Humira 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)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

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

Čūlainais kolīts bērniem

Humira 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

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

Uveīts bērniem

Humira ir indicēts acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pediatriskiem 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 Humira jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēta Humira. Pirms Humira ordinēšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Humira 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 Humira.

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

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Ārstēšanas laikā ar Humira 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, kam pavājinās atbildes reakcija uz Humira 40 mg katru otro nedēļu, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Devas pārtraukšana

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

Pieejamie dati liecina, ka, atsākot lietot Humira pēc 70 dienu vai ilgāka pārtraukuma, panāk tikpat nozīmīgu klīnisko atbildes reakciju un līdzīgu drošumu kā pirms devas pārtraukšanas.

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

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Humira dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg 1. dienā (ievadītas četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2. nedēļas vēlāk 15. dienā (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Ārstēšanas laikā ar Humira var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Humira ir ieteicama katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

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

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

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

Krona slimība

Ieteicamā Humira sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) 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 Humira lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Humira var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

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

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

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

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

Čūlainais kolīts

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

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

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

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

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Humira

formas.

Uveīts

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajā pacientu populācijā Humira 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 Humira ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Humira katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
10kg 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 netiek konstatēta iedarbība, ārstēšanas turpināšana ir rūpīgi jāapsver.

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

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

Ar entezītu saistīts artrīts

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

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

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
15 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

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

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

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts

Humira nav piemērota lietošanai pediatriiskā populācijā –ankilozējoša spondilīta un psoriātiska artrīta indikācijām.

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

3. tabula. Humira deva bērniem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
15 kg līdz < 30 kg	Sākusdeva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot ar 2. nedēļu pēc sākusdevas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sākusdeva ir 40 mg, pēc tam pa 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 Humira, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

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

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

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

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

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

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

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

lietošanai.

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Humira lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Humira nav piemērots lietošanai šīs indikācijas gadījumā bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

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

Krona slimība bērniem

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

4. tabula. Humira 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 palielināties 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 palielināties nevēlamu blakusparādību risks. • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu

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

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

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

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

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

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Humira deva pediatriem 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 Humira lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto balstdevu.

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

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

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

Uveīts bērniem

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kam ir uveīts, Humira ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Humira jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

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

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

Lietošanas veids

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

Ir pieejams arī citu stiprumu un formu Humira.

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, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

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

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

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Humira attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Humira 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 Humira lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši Humira, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū 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

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma Humira. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

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

Visos tālāk 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 Humira jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

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

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar Humira, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Humira tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Humira 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 Humira, 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 Humira lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

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

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Humira, 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, Humira lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp 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 palielināts 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 Humira saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Humira

kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacienti, kas ārstēti ar Humira, 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 Humira terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Humira 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 PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Humira un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes 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 palielinātu 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, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

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

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23-valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Nav pieejami dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Humira.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacienti, kas saņem Humira, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacienti ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe

pēc *NYHA* klasifikācijas) Humira jālieto uzmanīgi. Humira ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Humira jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana

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

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

Ķirurģiskas operācijas

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

Tievo zarnu aizsprostojums

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

Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar Humira 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

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Humira pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši Humira monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus lietojuši metotreksātu. Humira lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Humira lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba

klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo 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% 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 Humira var lietot

barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

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

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

Humira lietošanas gadījumā ziņots par smagām blakusparādībām. TNF antagonisti, tādi kā Humira, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Humira lietošanas gadījumā ziņots par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*). Humira lietošanas gadījumā ziņots arī par HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozī, limfomu un *HSTCL*).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Reti saņemti 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 tabulā

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

7. tabula
Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa	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), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšinfekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī 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 plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzeru audzējs), melanoma**
	Reti Nav zināmi	Leikoze ¹⁾ Hepatolienāla T šūnu limfoma ¹⁾ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži Bieži	Galvassāpes 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, troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži Retāk	Tahikardija Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma

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

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	Nav zināmi	ādas vaskulīts ¹⁾ lihenoida ādas reakcija ¹⁾ Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	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 ievadišanas 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 antivielas pret divpavedienu DNS), 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⁾ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Hidradenitis suppurativa

Ar Humira (ik nedēļu) ārstētiem HS pacientiem drošuma pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem

Humira drošuma pamatdatiem.

Uveīts

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pivotālo Humira 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 ļaundabīgus jaunveidojumus, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar Humira ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši Humira lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar Humira 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 Humira 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 Humira 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 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

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

Autoantivielas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar Humira ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Humira 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 sistēmastraucējumi

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar Humira 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 Humira ārstēto pacientu un 1,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaikus lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījumu $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar Humira pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

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

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

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

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

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

Kontrolētā 3. fāzes Humira 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, tādu kā hepatītu, tajā skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar Humira 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 serumā pēc Humira ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Humira ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pēc ārstēšanās ar Humira 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 arī 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

Humira tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Humira efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem. Humira 40 mg/0,4 ml izraisītas sāpes injekcijas vietā vērtēja divos randomizētos, ar aktīvu līdzekli kontrolētos, vienpusēji maskētos divu posmu krusteniskajos pētījumos.

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

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

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5 – 25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma

placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg Humira katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg Humira/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Humira, 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 Humira/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Humira monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumos VI un VII vērtēja 60 pacientus ar vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu, kuru vecums bija ≥ 18 gadi. Iesaistītie pacienti vai nu tobrīd lietoja Humira 40 mg/0,8 ml un cieta no vidējām sāpēm injekcijas vietā, kas atbilda vismaz 3 cm atzīmei (0–10 cm VAS), vai arī iepriekš nebija lietojuši bioloģiskās zāles un sāka lietot Humira 40 mg/0,8 ml. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienreizējas devas veidā saņemtu vai nu Humira 40 mg/0,8 ml, vai Humira 40 mg/0,4 ml, nākamajā reizē pēc tam lietojot otras zāles vienreizējas injekcijas veidā.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un V pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumos VI un VII bija sāpes injekcijas vietā tūlīt pēc injekcijas, vērtējot ar 0–10 cm VAS palīdzību.

ACR atbildes reakcija

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

8. tabula.
ACR atbildes reakcijas ar 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	Humira ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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	N	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 Humira, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

****p < 0,01, Humira, 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) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti Humira 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot Humira pa 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 Humira pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

RA pētījumos I – IV ar Humira 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 Humira un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Humira 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	Humira n=274	Humira/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 iegūts no metotreksāta monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.						
^b p vērtība iegūts no Humira monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu.						
^c p vērtība iegūts no Humira 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 nejaušināti iedalīti, lai saņemtu Humira pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot Humira pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto Humira/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma Humira monoterapiju. Kombinētā Humira/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un Humira 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, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti Humira monoterapijai vai kombinētajai Humira/metotreksāta terapijai un kas tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar Humira. No šiem pacientiem, 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma Humira 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 tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Humira/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, 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 Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, 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	Humira/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- Humira/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	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

^ametotreksāts.

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un Humira.

^cpamatots ar kategoriju analīzi.

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās.

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

11. tabula.
Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Humira n=274 (95% ticamības intervāls)	Humira/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 iegūts no metotreksāta monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

^c p vērtība iegūts no Humira monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti metotreksāta monoterapijai, Humira monoterapijai un Humira/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādījās radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

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

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

Sāpes injekcijas vietā

Apkopojot datus par krusteniskajiem RA pētījumiem VI un VII novērota statistiski nozīmīga sāpju injekcijas vietā atšķirība starp Humira 40 mg/0,8 ml un Humira 40 mg/0,4 ml tūlīt pēc zāļu lietošanas (vidējā VAS vērtība 3,7 cm un 1,2 cm, skala 0–10 cm, $P < 0,001$). Tas atbilda sāpju injekcijas vietā samazinājuma mediānai par 84%.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

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

Lielāka AS pētījuma I ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski ticamu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Humira, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (12. tabula).

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

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

***, ** Statistiski ticami, pie $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp Humira un placebo 2., 12. un 24. nedēļā.

^a Novērtējums ankilozejošā spondilīta gadījumā.

^b Bath Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

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

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I Humira lietošanu pa 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja vienā randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] bija 6,4 pacientiem, kurus ārstēja ar Humira, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kam bija 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 Humira reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar Humira, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

Dubultmaskēts Atbildes reakcija 12. nedēļā	Placebo N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS daļēja remisija	5%	16%***
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktīva slimība	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI krusta kaula un zarnkaula locītavas ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkauls ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.

^b Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

^e n=91 placebo un n=87 Humira.

^f augstas jutības C-reaktīvais proteīns (mg/l).

^g n=73 placebo un n=70 Humira.

^h Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

ⁱ n=84 placebo un Humira.

^j n=82 placebo un n=85 Humira.

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

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

Iekaisuma inhibīcija

Ar Humira 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. Hs-CRP dati 156. nedēļā bija pieejami 97 pacientiem, un vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija -3,3.

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, Humira nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanu no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītais dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabojums saglabājās nemaskētajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

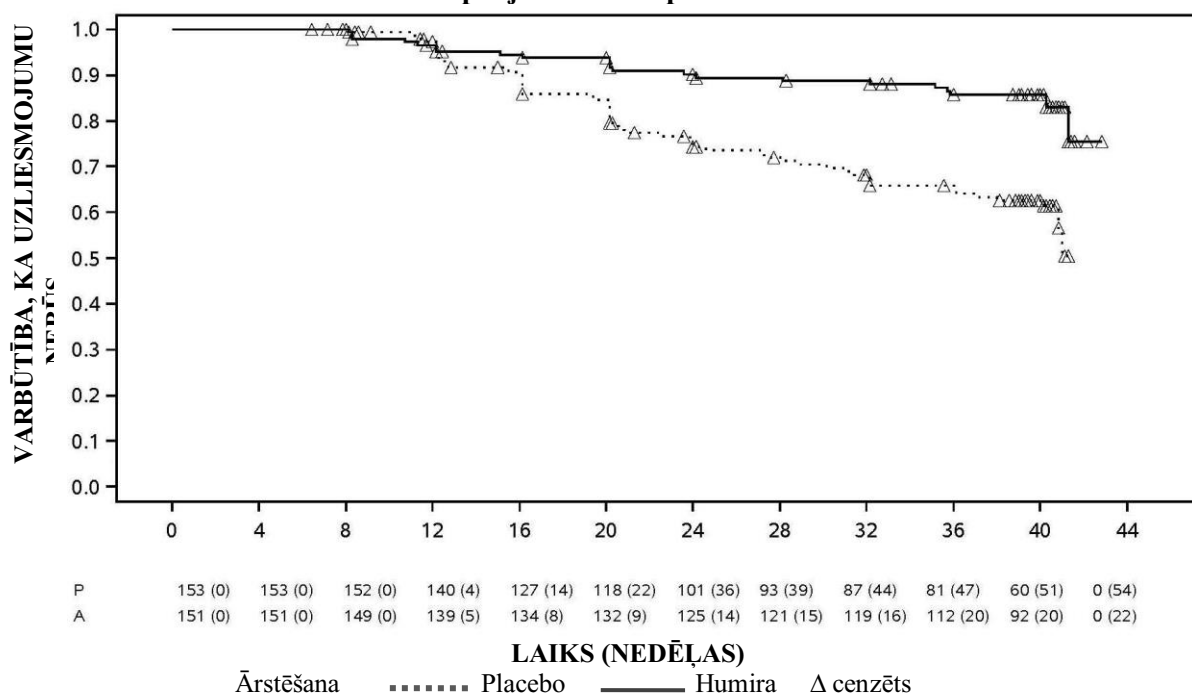
Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ≥ 2 NPL vai to nepanesība, vai kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījumā nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CRP līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: $< 1,3$), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar Humira 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījuma kopējais ilgums bija 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda

laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt Humira 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, Humira grupā bija lielāks nekā placebo lietotājiem (70,4% salīdzinot ar 47,1%; $p < 0,001$) (1. attēls).

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



Piezīme: P = Placebo (riska personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = HUMIRA (risku personu skaits (ar uzliesmojumu)).

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

Laikā līdz 68. nedēļai, pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar Humira, 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
Iedarbīguma atbildes reakcija ar placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

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

^a Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

^b Sākumstāvoklis ir definēts kā sākumstāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS $\geq 1,3$, bet $< 2,1$ divās secīgās vizītēs.

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

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – PsA pētījumā I un II– Humira pa 40 mg katru otro nedēļu tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz SMPLR terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg Humira tika ievadīti katru otro nedēļu.

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

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

Atbildes reakcija	PsA pētījums I		PsA pētījums II	
	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
12. nedēļa	14%	58%***	16%	39%*
24. nedēļa	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. nedēļa	4%	36%***	2%	25%***
24. nedēļa	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ visiem Humira un placebo salīdzinājumiem.

* $p < 0,05$ visiem Humira un placebo salīdzinājumiem.

N/A nav piemērojams.

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

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstas locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja Humira vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma Humira. Tika izmantota modificēta Kopējā Sharp skala (mTSS – *modified Total Sharp Score*), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t. i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar Humira, 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 $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) Humira grupā (48. nedēļā).

84% ar Humira ārstētiem subjektiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai ($n=102$), neuzrādīja radiogrāfisku progresiju arī 144. terapijas nedēļā.

Ar Humira ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas formas veselības novērtējuma (SF 36). Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

Psoriāze

Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Humira 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 Humira 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg Humira saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja Humira 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 Humira devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu Humira un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ($<1\%$) līdz “mērenam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā Humira tika nozīmēta 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 (%)	Humira 40 mg kon N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra pielāgotais skaits		
^b p<0,001, Humira, salīdzinot ar placebo		

17. tabula
Ps pētījums II (CHAMPION)
Efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg kon N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
ĀVN: tīrais/minimālais	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira, salīdzinot ar placebo			
^b p<0,001 Humira, salīdzinot ar metotreksātu			
^c p<0,01 Humira, salīdzinot ar placebo			
^d p<0,05 Humira, salīdzinot ar metotreksātu			

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot Humira, 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 Humira terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt Humira atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ, vai, kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums 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 ĀVN samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas, kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija „skaidras” vai „minimālas” atbildes reakcija uz ĀVN, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils 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 Humira efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg Humira devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā, statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma Humira, sasniedza ĀVN atbildes reakciju „tīra” vai „gandrīz tīra” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta Humira efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg Humira 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 Humira vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 19. tabulu). Humira 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 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	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Humira 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, Humira, salīdzinot ar placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Humira lietošanas drošuma 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, kam 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 Humira ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļā sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotiku lietošana nebija atļauta. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma Humira A periodā tika atkārtoti

randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai Humira 40 mg katru nedēļu, Humira 40 mg katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt Humira 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai Humira ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļā 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 Humira A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai Humira 40 mg katru nedēļu, Humira 40 mg katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, bija nozīmēti saņemt placebo B periodā.

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

Klīniskā atbilde

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu drenēšanās tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu drenēšanās skaita palielināšanās salīdzinot ar sākumstāvokli). 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 Humira sasniedz *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. 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 Humira, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

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

	HS Pētījums I		HS Pētījums II	
	Placebo	Humira 40 mg katru nedēļu	Placebo	Humira 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīnisko atbildi (<i>HiSCR</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Ādas sāpju samazināšanās ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira, salīdzinot ar placebo.				
^a Starp visiem randomizētiem pacientiem.				
^b Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu ≥ 3 , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissmagākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties				

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

Pēc 12 nedēļām salīdzinot ar sākuma stāvokli tika novērots lielāks uzlabojums ar ādas veselības stāvokļa saistītās dzīves kvalitātes, mērot to pēc ar Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksu (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*); pētījumos HS-I un HS-II) salīdzinot ar placebo grupu, globālo pacientu apmierinātību ar medikamentu ārstēšanu izmantojot Anketu par apmierinātību ar ārstēšanas zālēm (*Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM)*; pētījumos HS-I un HS-II), un fizisko

veselību, izmantojot fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus SF-36 (pētījums HS-I).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz Humira 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot Humira 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 īpatsvars ^a, kas sasniedza *HiSCR*^b pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. Nedēļā no Humira katru nedēļu

	Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73	Humira 40 mg katru otro nedēļu N = 70	Humira 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 Humira 40 mg katru nedēļu. ^b Pacientiem, 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 Humira 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas (96 nedēļas ilgas) Humira 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

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

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

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

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

CD pētījumā I un CD pētījumā II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 21. tabulā.

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

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

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

* p < 0,001.

** p < 0,01.

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

CD pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 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 Humira katru otro nedēļu	40 mg Humira katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju >=90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju >=90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Humira 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 apakšpunktu 4.2).

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

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

Humira multidevas lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebokontrolētā pētījumā (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts 2 līdz 3), kurā piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu līdz smagu čūlino kolītu.

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Humira 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg Humira 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definēta kā Meijo indekss ≤ 2 apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg Humira 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 Humira, 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 tiem, kuri ārstēti ar Humira 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51%).

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

23. tabula
Klīniskā atbilde, remisija un gļotādas atveseļošanās UC-II pētījumā
(Procentuāls pacientu daudzums)

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

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

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

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

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

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

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

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

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

Hospitalizāciju skaits

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

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts

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

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

Pētījumā UV II vērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama pastāvīga pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 – 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SKA) 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 zāles Humira bija pieejamas.

Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Humira, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabila Humira ietekmi attiecībā uz terapijas

neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

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

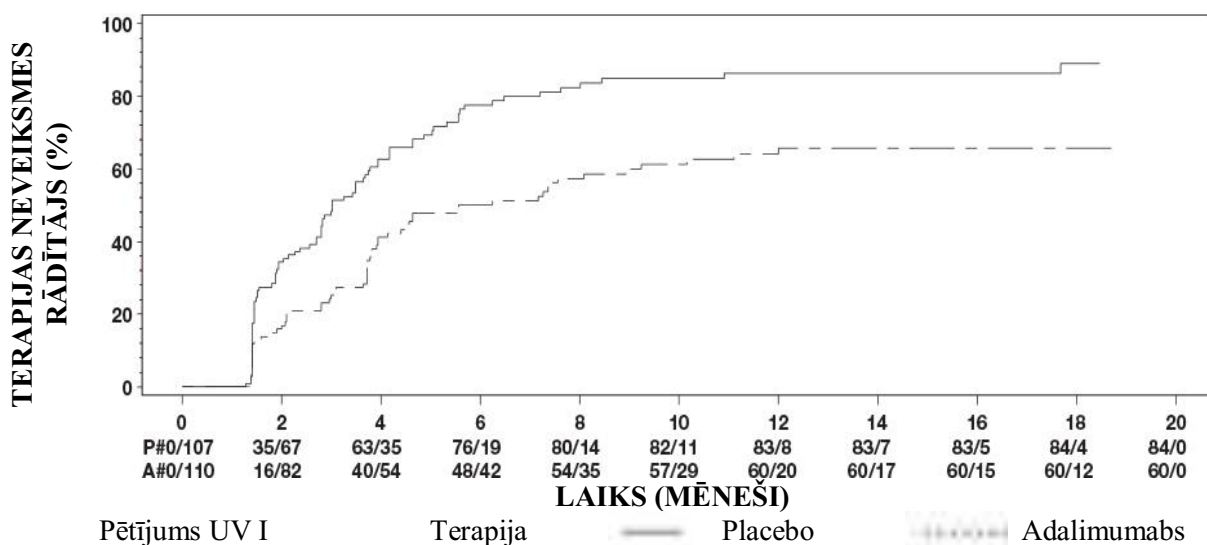
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izlēgšanas laikā.

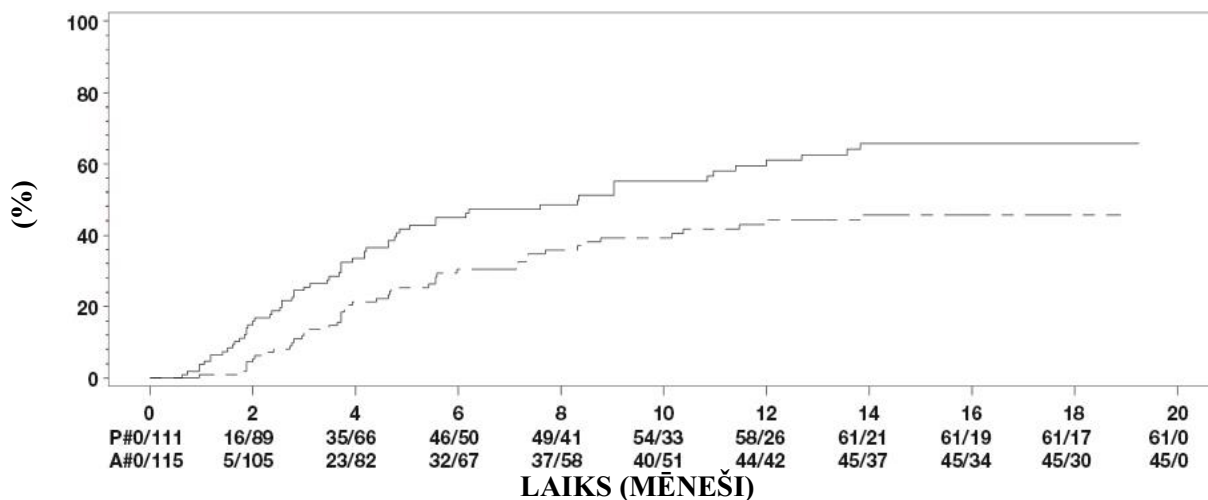
^c adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

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

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

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





Pētījums UV II

Terapija

Placebo

Adalimumabs

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

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

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II 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 nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaikus 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 rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

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

Imunogenitāte

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

Pacientiem, kuri piedalījās I, II un III reimatoīdā artrīta pētījumā, antivielas pret adalimumabu tika noteiktas dažādos brīžos 6 līdz 12 mēnešu laikā. Pamatpētījumos antivielas pret adalimumabu

konstatēja 5,5% (58/1053) pacientu), kurus ārstēja ar adalimumabu, un — salīdzinājumam — 0,5% (2/370) pacientu, kuri saņēma placebo. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, šis biežuma rādītājs bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabs tika lietots papildus metotreksātam.

Pacientiem ar poliartrikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija 4 – 17 gadus veci, antivielas pret adalimumabu tika atklātas 15,8% (27/171) pacientu, kas tika ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuriem vienlaikus netika lietots metotreksāts, sastopamība bija 25,6% (22/86), salīdzinot ar 5,9% (5/85), ja adalimumabs tika lietots papildus metotreksātam. Starp 2–< 4 gadus veciem un vismaz četrus gadus veciem pacientiem ar poliartrikulāru juvenīlo idiopātisku artrītu, kuru ķermeņa masa bija < 15 mg, adalimumaba antivielas tika atklātas 7% pacientu (vienam no 15), un viens pacients vienlaikus saņēma metotreksātu.

Pacientiem, kuriem bija ar entezītu saistīts artrīts, antivielas pret adalimumabu atklāja 10,9% (5/46) pacientu, kurus ārstēja ar adalimumabu. Pacientiem, kuriem vienlaikus nelietoja metotreksātu, sastopamības biežums bija 13,6% (3/22), salīdzinot ar 8,3% (2/24), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu antivielas pret adalimumabu tika atklātas 38/376 subjektiem (10%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 13,5% (24/178 subjekti), salīdzinot ar 7% (14 no 198 subjektiem), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu anti-adalimumaba antivielas tika atklātas 17/204 subjektiem (8,3%), kas ārstēti ar adalimumabu. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, sastopamība bija 16/185 (8,6%), salīdzinot ar 1/19 (5,3%), kad adalimumabu lietoja papildus metotreksātam.

Pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu anti-adalimumaba antivielas tika atklātas 8/152 pacientiem (5,3%), kuri bija ilgstoši ārstēti ar adalimumabu.

Anti-adalimumaba antivielas tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%), un 19/487 pacientiem ar čūlaino kolītu (3,9%).

Pacientiem ar psoriāzi anti-adalimumaba antivielas tika atklātas 77/920 pacientiem (8,4%), kuri tika ārstēti ar adalimumaba monoterapiju.

Pieaugušajiem perēkļainās psoriāzes pacientiem, kuri saņem ilgtermiņa adalimumaba monoterapiju un, kuri piedalījās lietošanas pārtraukšanas un atkārtotas terapijas pētījumā, adalimumaba antivielu līmenis pēc atkārtotas terapijas (11 no 482 cilvēkiem, 2,3%) bija līdzīgs tam līmenim, kāds novērots pirms terapijas pārtraukšanas (11 no 590 cilvēkiem, 1,9%).

Pacientiem ar pediatriko psoriāzi antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 5/38 subjektiem (13%), kuru ārstēšanai tika izmantota 0,8 mg/kg adalimumaba monoterapija.

Pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa*, antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 10/99 subjektiem (10,1%), kurus ārstēja ar adalimumabu.

Adalimumabu saņēmušiem pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību, adalimumaba antivielu rašanās sastopamība bija 3,3%.

Antiadalimumaba antivielas konstatēja 4,8% (12/249) pieaugušu neinfekciozā uveīta pacientu, kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Adalimumabu saņēmušiem pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu čūlaino kolītu adalimumaba antivielu rašanās sastopamība bija 3%.

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

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA-I

Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 – 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI – *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās – ārstēti ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg /kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg Humira katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

25. tabula

Pacientu sadalījums pēc vecuma un OL LI fāzē saņemtās adalimumaba devas

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

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

26. tabula

Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

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

^a Pediatrikās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz 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 Humira visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 — sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

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

pJIA-II

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

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

Ar entezītu saistīts artrīts

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

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

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

	MTX ^a N=37	Humira 0,8 mg/kg katru 2. ned. N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotreksāts		
^b P=0,027, Humira 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX		
^c P=0,083, Humira 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX		

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

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

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

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

Krona slimība bērniem

Humira 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 pediatrikiem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izvadusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

29. tabula Pediatriskais KS pētījums PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija			
	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klīniska atbildes reakcija	59,1%	48,4%	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klīniska atbildes reakcija	41,9%	28,4%	0,038
* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu			

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

¹ salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

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

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

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu

(arī IMPACT III) uzlabošanas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

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

Čūlainais kolīts bērniem

Humira 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 Humira, 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 Humira, 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 Humira, lietojot 0,6 mg/kg devu (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu (kn) vai 0,6 mg/kg balstdevu (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu (kon). Pirms pētījuma plānojuma grozīšanas vēl 12 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo saņēmēju grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analīzē.

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Humira^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Humira^{b, c} Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (32. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde pēc PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

32. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Humira^a Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Humira^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Gļotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Humira 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^b Humira 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	
	Humira^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Humira^{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	
	Humira^d Maksimāli 40 mg kon N = 31	Humira^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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^e Humira 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 Humira ārstēto pacientu, kuri balstterapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju pēc PMI.

Dzīves kvalitāte

Ar Humira 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

Humira drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas

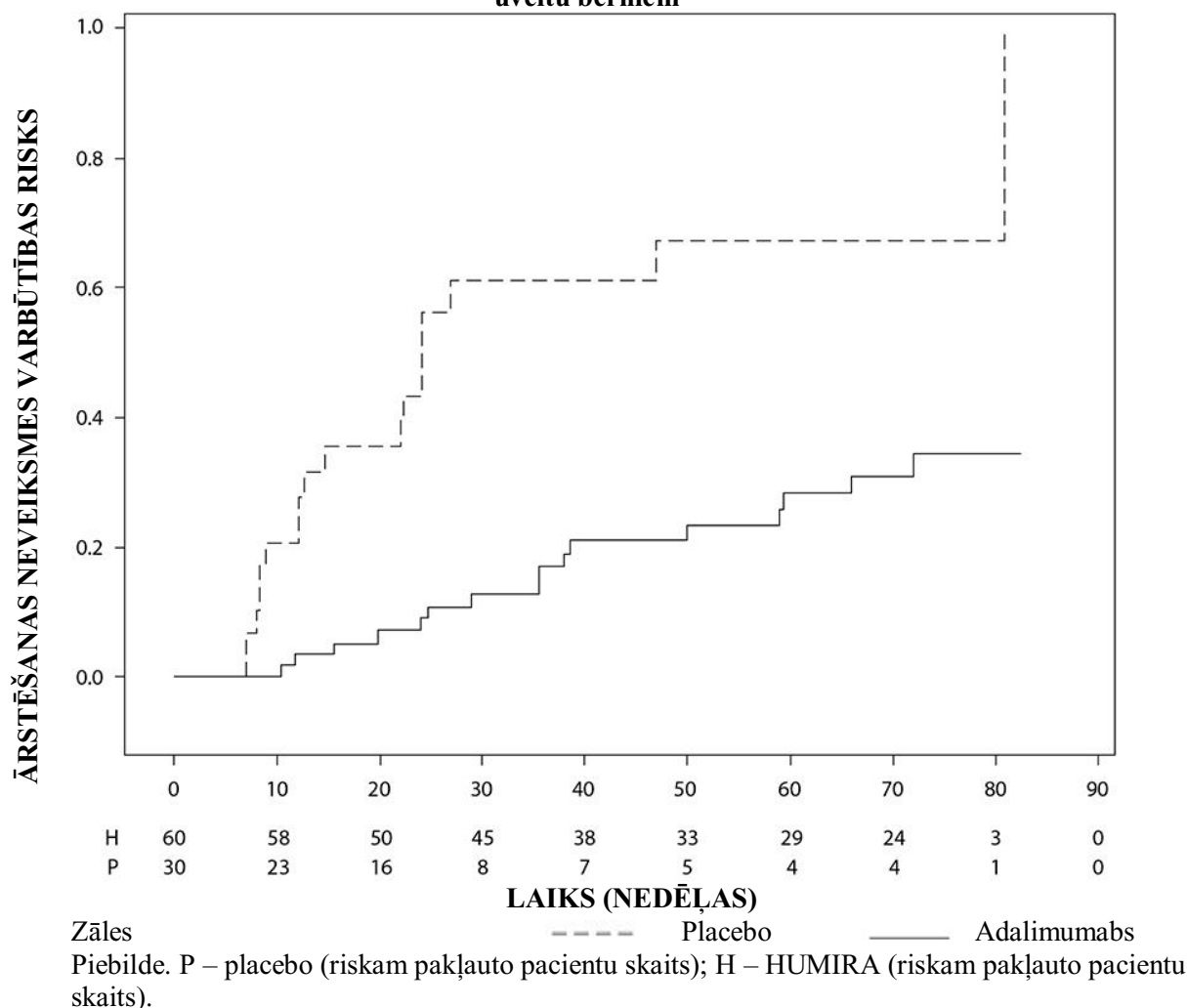
ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg).

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

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 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. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna,

maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, 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 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 4-17 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 vienlaikus metotreksāta un $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz <4 gadiem vai 4 gadus veci un vecāki ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaikus metotreksāta un $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV), vienlaikus 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 vienlaicīga metotreksāta, un $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu, vidējā ($\pm$ SN) zemākā līdzsvara koncentrācija plazmā 68. nedēļā bija $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

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

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

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, ar Humira devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā pēc 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 40 mg katru nedēļu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika paredzēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, kas pamatota ar farmakokinētikas datiem citām indikācijām (psoriāze bērniem, juvenīlais idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteikto devu – 40 mg reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

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

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

Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Humira 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, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar enteītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

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

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

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

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

Eliminācija

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

Aknu un nieru darbības traucējumi

Humira nav pētīta pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt kartona kārbīnā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Humira pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Šļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 14 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Humira 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar plunžera aizbāzni (brombutila gumija) un tai ir adata ar adatas aizsargvāciņu (termoplastikas elastomēru).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,4 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvēte blisterī.
- 2 pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 4 pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 6 pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Humira 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida injektorā, kas satur lietošanai pacientam paredzētu pilnšļirci. Pildspalvveida injektorā ievietotā šļirce gatavota no I tipa stikla ar plunžera aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargvāciņu (termoplastikas elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (0,4 ml sterila šķīduma) un 2 spirta salvētes blisterī.
- 2 pildspalvveida pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 4 pildspalvveida pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.
- 6 pildspalvveida pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti, blisterī.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 8. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām. (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Humira kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

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

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

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

Psoriāze

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

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

Čūlainais kolīts bērniem

Humira 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

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

Uveīts bērniem

Humira ir indicēts acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pediatriskiem 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 Humira jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēta Humira. Pirms Humira ordinēšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Humira 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 Humira.

Ārstēšanas laikā ar Humira jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu

un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Ārstēšanas laikā ar Humira var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), 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, kam pavājinās atbildes reakcija uz Humira 40 mg katru otro nedēļu, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Psoriāze

Ieteicamā Humira sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ir subkutāni ievadīti 80 mg, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas lieto 40 mg subkutāni katru otro nedēļu. Uzturošās devas ievadīšanai pieejams Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē.

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Humira dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg 1. dienā (ievadītas divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2 nedēļas vēlāk 15. dienā. Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Ārstēšanas laikā ar Humira var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Humira ir ieteicama katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

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

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

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

Krona slimība

Ieteicamā Humira sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienu 80 mg injekciju dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, 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 Humira lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Humira var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

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

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

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

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

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Humira sākotnējās dozēšanas shēma mēreni līdz izteikta čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir 160 mg 0. nedēļā (ievadot divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā. 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 noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Humira katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Uveīts

Ieteicamā Humira sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, ārstēšanu turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Balstdevas ievadīšanai pieejams Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē. Pieredze par ārstēšanas

uzsākšanu ar Humira monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Humira 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 Humira terapijas uzsākšanas.

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajā pacientu populācijā Humira nav pētīta. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediatriskā populācija

Perēkļainā psoriāze bērniem

Humira drošums un efektivitāte noskaidrota 4-17 gadus veciem bērniem perēkļainās psoriāzes gadījumā. Ieteiktā Humira deva ir maksimāli 40 mg vienā devā.

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

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

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

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Humira lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Humira nav piemērots lietošanai šīs indikācijas gadījumā bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

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

Krona slimība bērniem

6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Humira ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Humira jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Humira 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 palielināties 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 palielināties nevēlamu blakusparādību risks. • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu

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

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

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

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

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

Čūlainais kolīts bērniem

Humira ieteicamā deva pacientiem ar čūlaino kolītu vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Humira jāievada subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Humira deva pediatriem ar čūlaino kolītu

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

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

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

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

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

Uveīts bērniem

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kam ir uveīts, Humira ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Humira jāievada subkutānas injekcijas veidā.

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

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

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

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

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

Lietošanas veids

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

Ir pieejams arī citu stiprumu un formu Humira.

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, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

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

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

Pacienti, kam ārstēšanas laikā ar Humira attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Humira 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 Humira lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tostarp vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši Humira, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū 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

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma Humira. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

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

Visos tālāk 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 Humira jāsak profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

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

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar Humira, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar Humira tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Humira 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 Humira, 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 Humira lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

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

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Humira, 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, Humira lietošana ir jāpārtrauc un jāsak efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

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

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus novēroja vairāk ļaundabīgu jaunveidojumu, tostarp 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 palielināts 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, 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 Humira saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Humira kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Humira, 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 Humira terapijas laikā, turpinātu ārstēšanu. Tāpēc, apsverot Humira 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 PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Humira un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī 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 palielinātu 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, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tostarp par aplastisko anēmiju. Humira lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, Humira 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 Humira terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti 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 Humira.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem Humira, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Humira jālieto uzmanīgi. Humira ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Humira jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista - etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. 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 attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

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

Tievo zarnu aizsprostojums

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

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

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

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

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo 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% 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 Humira var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Humira 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 AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā

periodā saņēma Humira, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

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

Humira lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF antagonisti, tādi kā Humira, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Humira lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozī, limfomu un *HSTCL*).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Reti saņemti 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 tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 4. tabulā blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSG ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

4. tabula
Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa	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)

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	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), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšinfekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī 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 plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzeru 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)

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	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 svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, Demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums,
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
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⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīlņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi *	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis,
	Retāk	
	Reti	Hepatīts B hepatīta reaktivācija ¹⁾ autoimūnais hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹⁾ , nieze

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	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 ievadišanas 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 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⁾ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

²⁾ Vidējās ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazinājumu par -0,4 kg līdz pieaugumam par 0,4 kg, lietojot placebo, 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā. Tika novērots arī ķermeņa masas pieaugums par 5–6 kg ilgtermiņa pētījumu pagarinājumos ar vidējo iedarbības ilgumu aptuveni

1–2 gadus bez kontroles grupas, īpaši pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu. Šīs ietekmes pamatā esošais mehānisms ir neskaidrs, bet tas varētu būt saistīts ar adalimumaba pretiekaisuma iedarbību.

Hidradenitis suppurativa

Ar Humira (ik nedēļu) ārstētiem HS pacientiem drošuma pamatdati bija atbilstoši jau zināmiem Humira drošuma pamatdatiem.

Uveīts

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

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

Infekcijas

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

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

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoprolifērāivi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi Humira 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, Humira pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, Humira pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. Humira 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 Humira pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo Humira 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 Humira ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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.

Pēcregistrācijas 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).

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

Autoantiviēlas

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantiviēlas. Šajos pētījumos 11,9% ar Humira ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar Humira 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 III fāzes pētījumos ar Humira ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 104 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar Humira ārstēto pacientu un 1,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar Humira 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 Humira ārstēto pacientu un 1,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaikus lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījumu $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar Humira pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz <4 gadiem.

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

III fāzes pētījumos ar Humira 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 $\geq 3 \times$

NAR bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 sākotnēji vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar Humira ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times$ NAR bija 1,8% ar Humira ārstēto pacientu un 1,8% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījumu $\geq 3 \times$ NAR neradās 3. fāzes pētījumā ar Humira pediatrikiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

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

Kontrolētos pētījumos ar Humira 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 Humira un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times$ NAR bija 2,4% ar Humira ārstēto pacientu un 2,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētā 3. fāzes Humira pētījumā pediatrikiem 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 $\geq 3 \times$ 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, tādu kā hepatītu, tajā skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar Humira 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 Humira ievadīšanas arī pazeminājās. Ar Humira ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie raksturlielumi.

Pēc ārstēšanās ar Humira pacientiem ar poliartikulāru 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

Reimatoīdais artrīts

Humira tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Humira efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem. Humira 40 mg/0,4 ml izraisītas sāpes injekcijas vietā vērtēja divos randomizētos, ar aktīvu līdzekli kontrolētos, vienpusēji maskētos divu posmu krusteniskajos pētījumos.

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

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

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

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo

artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg Humira, 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 Humira/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg Humira monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumos VI un VII vērtēja 60 pacientus ar vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu, kuru vecums bija ≥ 18 gadi. Iesaistītie pacienti vai nu tobrīd lietoja Humira 40 mg/0,8 ml un cieta no vidējām sāpēm injekcijas vietā, kas atbilda vismaz 3 cm atzīmei (0–10 cm VAS), vai arī iepriekš nebija lietojuši bioloģiskās zāles un sāka lietot Humira 40 mg/0,8 ml. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienreizējas devas veidā saņemtu vai nu Humira 40 mg/0,8 ml, vai Humira 40 mg/0,4 ml, nākamajā reizē pēc tam lietojot otras zāles vienreizējas injekcijas veidā.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un V pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumos VI un VII bija sāpes injekcijas vietā tūlīt pēc injekcijas, vērtējot ar 0–10 cm VAS palīdzību.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar Humira ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 5. tabulā.

5. tabula.
ACR atbildes reakcijas ar 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	Humira ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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	N	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 Humira, ievadīti katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

^{**}p < 0,01, Humira, 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) raksturlielumi) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti Humira 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot Humira pa 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 Humira pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

RA pētījumos I - IV ar Humira 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 Humira un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un Humira monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 6. tabulu).

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

Atbildes reakcija	MTX n=257	Humira n=274	Humira/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 iegūts no metotreksāta monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. ^b p vērtība iegūts no Humira monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot <i>Mann-Whitney U</i> testu. ^c p vērtība iegūts no Humira 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 nejaušināti iedalīti, lai saņemtu Humira pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot Humira pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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

smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti Humira monoterapijai vai kombinētajai Humira/metotreksāta terapijai un kas tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar Humira. No šiem pacientiem, 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma Humira 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 tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem Humira/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 7. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg Humira katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

7. tabula.

Radiogrāfiskās izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- Humira/MTX (Ticamības intervāls ^b 95%)	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

^ametotreksāts.

^b95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un Humira.

^cpamatots ar kategoriju analīzi.

^dLocītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 8. tabulu).

8. tabula.

Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V

	MTX n=257 (95% ticamības intervāls)	Humira n=274 (95% ticamības intervāls)	Humira/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 iegūts no metotreksāta monoterapijas un Humira/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

^c p vērtība iegūts no Humira monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija nejaušināti iedalīti metotreksāta monoterapijai, Humira monoterapijai un Humira/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

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

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

Sāpes injekcijas vietā

Apkopojot datus par krusteniskajiem RA pētījumiem VI un VII novērota statistiski nozīmīga sāpju injekcijas vietā atšķirība starp Humira 40 mg/0,8 ml un Humira 40 mg/0,4 ml tūlīt pēc zāļu lietošanas (vidējā VAS vērtība 3,7 cm un 1,2 cm, skala 0–10 cm, $P < 0,001$). Tas atbilda sāpju injekcijas vietā samazinājuma mediānai par 84%.

Psoriāze

Humira lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Humira 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 Humira 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg Humira saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja Humira 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 Humira devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu Humira un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ($<1\%$) līdz “mērenam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā Humira tika nozīmēta 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 9. un 10. tabulu).

9. tabula.

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

	Placebo N=398 n (%)	Humira 40 mg kon N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra ^b p<0,001, Humira, salīdzinot ar placebo		

10. tabula.

Ps pētījums II (CHAMPION) - efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg kon N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
ĀVN: tīrais/minimālais	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira, salīdzinot ar placebo ^b p<0,001 Humira, salīdzinot ar metotreksātu ^c p<0,01 Humira, salīdzinot ar placebo ^d p<0,05 Humira, salīdzinot ar metotreksātu			

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot Humira, 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 Humira terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt Humira atvērta pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atvērta tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums 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 ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija, attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atvērtoā 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 ĀVN samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas, kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija „skaidras” vai „minimālas” atbildes reakcija uz ĀVN, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils 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.

Atvērtā 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 14. nedēļā.

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

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta Humira efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg Humira 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 Humira 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 11. tabulu). Humira 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)).

11. 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	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg katru 2. ned. N=109	Humira 40 mg katru 2. ned. N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, Humira, salīdzinot ar placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Humira lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā tika vērtēta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontrindicēts vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmiskās antibiotikas ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti, kam 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 Humira ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru

nākamo nedēļā sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotiku lietošana nebija atļauta. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma Humira A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai Humira 40 mg katru nedēļu, Humira 40 mg katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt Humira 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai Humira ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo nedēļā 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 Humira A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai Humira 40 mg katru nedēļu, Humira 40 mg katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, bija nozīmēti saņemt placebo B periodā.

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

Klīniskā atbilde

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu drenēšanās tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu drenēšanās skaita palielināšanās salīdzinot ar sākumstāvokli). 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 Humira sasniedz *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielāks pacientu skaits piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (skatīt 12. tabulā). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar Humira, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

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

	HS Study I		HS Study II	
	Placebo	Humira 40 mg katru nedēļu	Placebo	Humira 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīnisko atbildi (<i>HiSCR</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Ādas sāpju samazināšanās ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira pret placebo				
^a Starp visiem randomizētiem pacientiem				
^b Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu ≥ 3 , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissmagākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties				

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

Pēc 12 nedēļām salīdzinot ar sākuma stāvokli tika novērots lielāks uzlabojums ar ādas veselības stāvokļa saistītās dzīves kvalitātes, mērot to pēc ar Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*); pētījumos HS-I un HS-II) salīdzinot ar placebo grupu, globālo pacientu apmierinātību ar medikamentu ārstēšanu izmantojot Anketu par apmierinātību ar

ārstēšanas zālēm (*Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM*; pētījumos HS-I un HS-II), un fizisko veselību, izmantojot fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus SF-36 (pētījums HS-I).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz Humira 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot Humira katru nedēļu salīdzinot ar tiem kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai, vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 13. tabulā).

13. tabula. Pacientu īpatsvars ^a, kas sasniedza *HiSCR*^b pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no Humira katru nedēļu

	Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73	Humira 40 mg katru otro nedēļu N = 70	Humira 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 Humira 40 mg katru nedēļu. ^b Pacientiem, 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 Humira 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas (96 nedēļas ilgas) Humira 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

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

Krona slimība

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

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

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

CD pētījuma I un CD pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 14. tabulā.

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

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

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

* p < 0,001.

** p < 0,01.

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

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

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

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

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

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

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

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% Humira 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 CD pētījuma I un 272/777 pacienti no CD pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi, 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta, attiecīgi, 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

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

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg Humira 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg Humira 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss ≤ 2 apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg Humira 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 Humira, 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 tiem, kuri ārstēti ar Humira 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51%).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 16. tabulā.

16. tabula
Klīniskā atbilde, remisija un gļotādas atveseļošanās UC-II pētījumā
(Procentuāls indivīdu daudzums)

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

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

Klīniskā atbilde ir sākotnējā Meijo indeksa samazinājums ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$, un rektālās asiņošanas apakšrezultāta [*rectal bleeding subscore*- RBS] samazinājums ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

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

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

^a No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

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

Aptuveni 40% no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar

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

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

Hospitalizāciju skaits

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

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts

Divos nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts Humira drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai Humira 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas - Humira 40 mg 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 10 - 60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II vērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama pastāvīga pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10 - 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

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

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

Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Humira, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 17. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu Humira ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

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

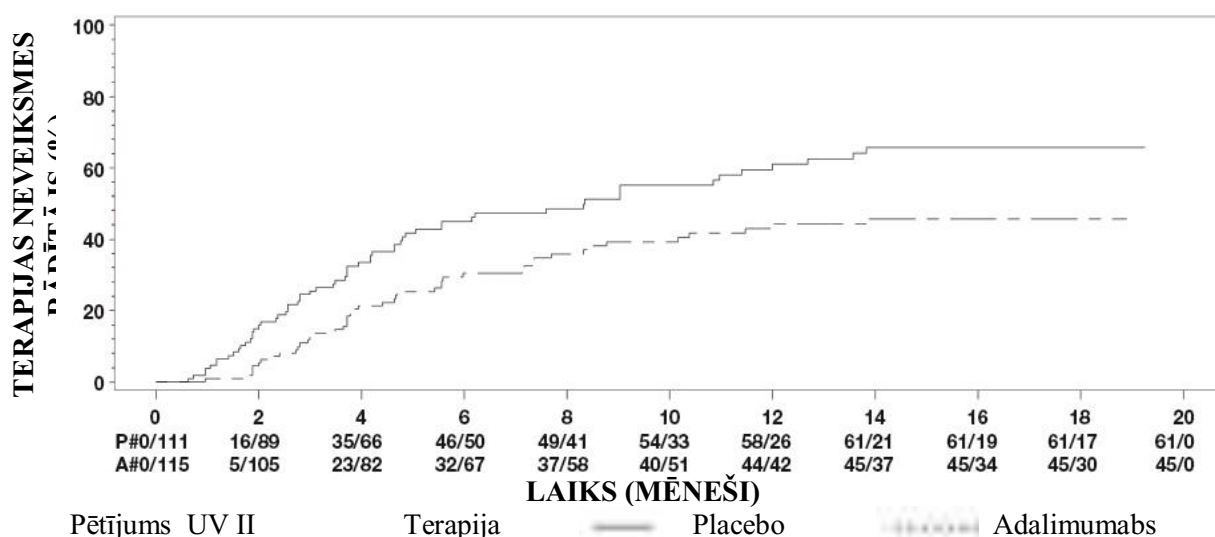
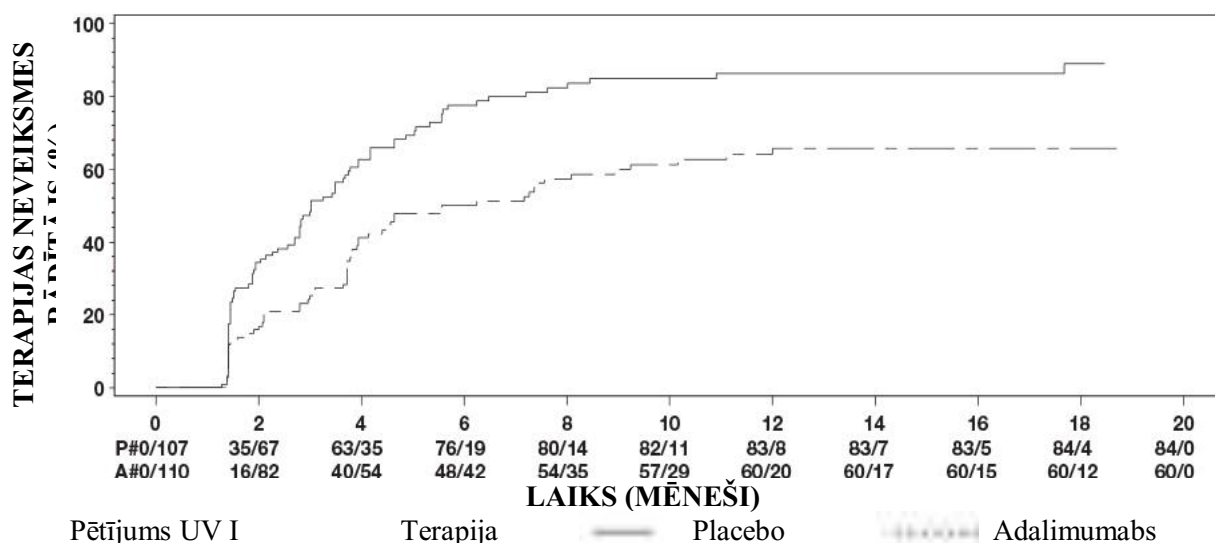
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izlīgšanas laikā.

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

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

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

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



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

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

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II 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 nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaikus 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 rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 18% pacientu tas notika

nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

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

Imunogenitāte

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

Pacientiem, kuri piedalījās I, II un III reimatoīdā artrīta pētījumā, antivielas pret adalimumabu tika noteiktas dažādos brīžos 6 līdz 12 mēnešu laikā. Pamatpētījumos antivielas pret adalimumabu konstatēja 5,5% (58/1053) pacientu, kurus ārstēja ar adalimumabu, un — salīdzinājumam — 0,5% (2/370) pacientu, kuri saņēma placebo. Pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma metotreksātu, šīs biežuma rādītājs bija 12,4%, salīdzinot ar 0,6%, kad adalimumabs tika lietots papildus metotreksātam.

Anti-adalimumaba antivielas tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%) un 19/478 pacientiem ar čūlaino kolītu (3,9%).

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi anti-adalimumaba antivielas tika atklātas 77/920 pacientiem (8,4%), kuri tika ārstēti ar adalimumaba monoterapiju.

Pieaugušajiem perēkļainās psoriāzes pacientiem, kuri saņēma ilgtermiņa adalimumaba monoterapiju un kuri piedalījās lietošanas pārtraukšanas un atkārtotas terapijas pētījumā, adalimumaba antivielu līmenis pēc atkārtotas terapijas (11 no 482 cilvēkiem, 2,3%) bija līdzīgs tam līmenim, kāds novērots pirms terapijas pārtraukšanas (11 no 590 cilvēkiem, 1,9%).

Pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa*, antivielas pret adalimumabu tika konstatētas 10/99 subjektiem (10,1%), kurus ārstēja ar adalimumabu.

Adalimumabu saņēmušiem pediatriem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību, adalimumaba antivielu rašanās sastopamība bija 3,3%.

Antiadalimumaba antivielas konstatēja 4,8% (12/249) pieaugušu neinfekciozā uveīta pacientu, kas tika ārstēti ar adalimumabu.

Adalimumabu saņēmušiem pediatriem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu čūlaino kolītu adalimumaba antivielu rašanās sastopamība bija 3%.

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

Pediatrikā populācija

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Humira klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte, lietojot pusaudžu vecuma HS pacientu ārstēšanai, ir prognozēta pamatojoties uz pierādīto efektivitāti

un kopējās iedarbības un atbildes reakcijas savstarpējo saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu iedarbība pamatā ir līdzīga kā pieaugušajiem, kas pakļauti tādai pašai zāļu darbības intensitātei. Ieteicamās adalimumaba devas lietošanas drošums pusaudžu vecuma HS populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma raksturojumu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Humira 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 pediatrikiem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikās Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

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

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 18. tabulā.

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 19. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 20. tabulā.

19. tabula Pediatrikās KS pētījums PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija			
	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klīniska atbildes reakcija	59,1%	48,4%	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klīniska atbildes reakcija	41,9%	28,4%	0,038
* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu			

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

¹ salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

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

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

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

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

Čūlainais kolīts bērniem

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

Pētījuma indukcijas periodā 77 pacientus randomizēja grupās attiecībā 3:2, lai viņus dubultmaskēti ārstētu ar Humira, 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 Humira, 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 Humira, 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 Humira dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 21. tabulā.

21. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Humira^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Humira^{b, c} Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (22. 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 (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

22. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Humira^a Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Humira^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Ģlotādas sadzīšana pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacienti 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 Humira 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^b Humira 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 (23. tabula).

23. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

	8. nedēļa	
	Humira^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Humira^{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	
	Humira^d Maksimāli 40 mg kon N = 31	Humira^e Maksimāli 40 mg kn N = 31
Klīniskā remisija pēc ČKAIB pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
- ^e Humira 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu
- 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.
- 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem.
- 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.

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

Dzīves kvalitāte

Ar Humira 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

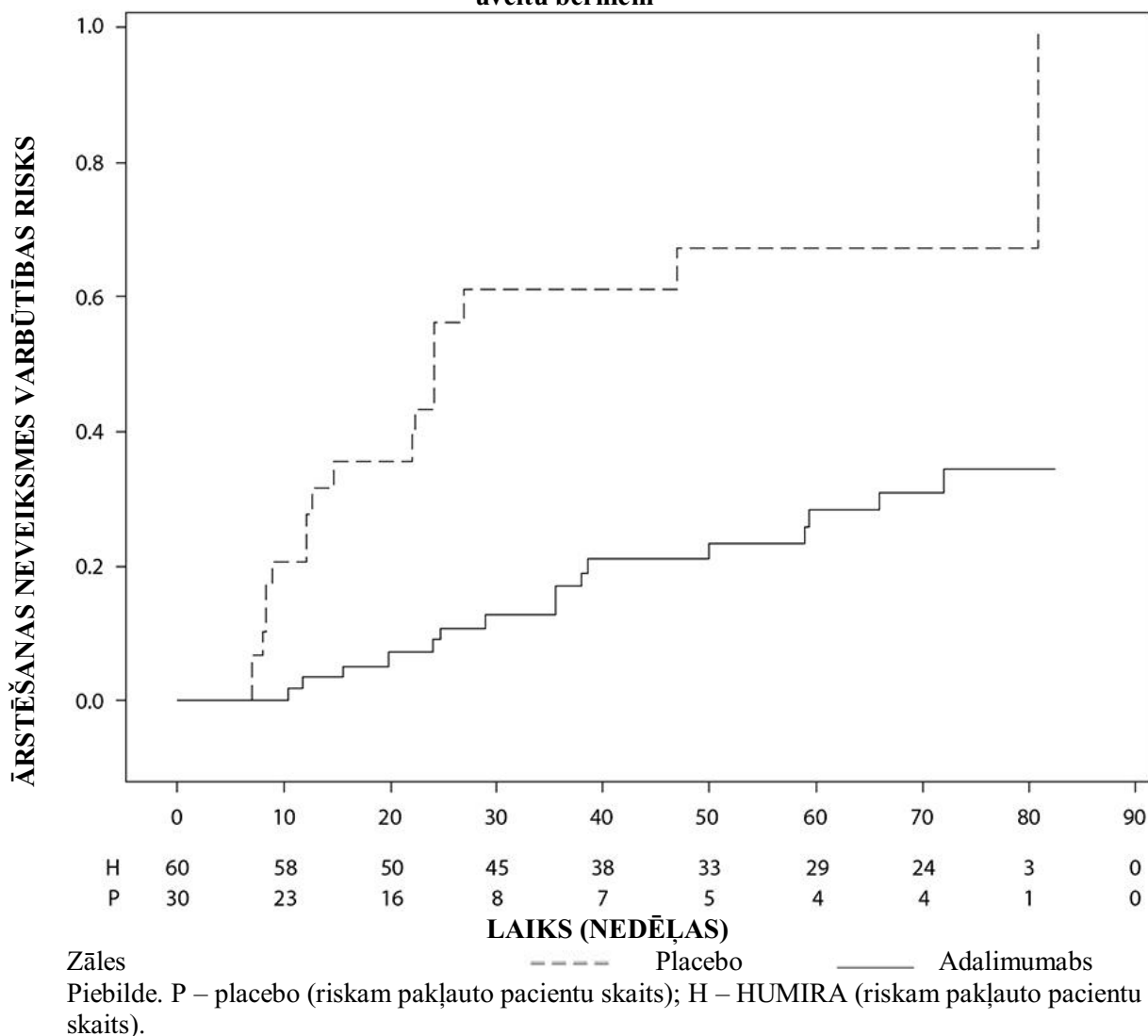
Humira drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciозs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro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

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

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



5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, 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 1 l 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 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.

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

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, ar Humira devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā pēc 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 40 mg katru nedēļu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatriko 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, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Humira katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

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

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

Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg Humira piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg Humira, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg Humira 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 pediatrikiem 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 farmakokinētiko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatrikajiem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

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

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriiskajā populācijā

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

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

Humira nav pētīta pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Gan pilnšļirci, gan pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt kartona kārbīnā, lai pasargātu no gaismas.

Gan atsevišķu Humira pilnšļirci, gan pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce ir jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 14 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Humira 80 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar plunžera aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargvāciņu (termoplastisks elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) un 1 spirta salvete – viss blisterī.

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Humira 80 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē lietošanai pacientiem satur pilnšļirci. Pildspalvveida pilnšļircē ievietotā šļirce ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir plunžera aizbāznis (brombutila gumija) un adata ar adatas aizsargvāciņu (termoplastisks elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) un 2 spirta salvetes – viss blisterī.
- 3 pildspalvveida pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 4 spirta salvetes – viss blisterī.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/03/256/020

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 8. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

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

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
ASV

un

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

un

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapūra 637377

un

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapūra 637022

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI
IEROBEŽOJUMI**

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas

sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pacienta atgādinājuma kartītes (pieaugušo un bērnu) satur informāciju par:

- infekcijām, ieskaitot tuberkulozi;
- vēzi;
- centrālās nervu sistēmas slimībām;
- vakcīnām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Katrā 0,2 ml pilnšļircē ir 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļircēs

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

Lietošanai bērniem

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Informāciju par citiem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt šļirci ārējā kartona 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/256/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Humira 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PĀPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas apstākļus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei.

Lietošanai bērniem

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Humira 20 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/0.2 ml

6. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KĀRBIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

1 spirta salvēte

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Šļirci uzglabāt kartona kārbīņā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Humira 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ PAPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei.

40 mg/0,4 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Humira 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

40 mg/0,4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pildspalvveida pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pildspalvveida pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pildspalvveida šļirci uzglabāt kartona kārbīnā, 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Humira 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ PAPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā

Tikai vienai lietošanas reizei.

40 mg/0,4 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILDSPALVVEIDA ŠĻIRCES ETIĶETE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Humira 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

40 mg/0,4 ml

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

1 spirta salvete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Šļirci uzglabāt kartona kārbīnā, 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/256/020

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Humira 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PAPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Humira 80 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/0,8 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce ar 80 mg adalimumaba

2 spirta salvetes

3 pildspalvveida pilnšļircēs

4 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt kartona kārbīnā, 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Humira 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PAPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Humira 80 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/0,8 ml

6. CITA

ATGĀDINĀJUMA UZLĪMES TEKSTS (iepakojumā)

Humira

Ielīmējiet uzlīmes savā kalendārā atgādinājumam par nākamās devas ievadīšanas datumu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Humira 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Humira lietošanas Jūsu bērnam un ārstēšanās laikā ar Humira. Glabājiet pie sevis vai Jūsu bērna šo **Pacienta atgādinājuma kartīti**.
- 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 Humira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Humira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Humira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Humira injicēšana

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto

Humira satur aktīvo vielu adalimumabu.

Humira paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliarikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- perēkļainā psoriāze bērniem;
- Krona slimība bērniem;
- uveīts bērniem.

Humira aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir 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 , Humira mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti vispirms rodas bērnībā.

Humira tiek lietots poliarikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Humira, lai ārstētu poliarikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira 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.

Humira tiek lietots ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no sešu gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Humira, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas patoloģija, 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 problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Humira tiek lietots smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai 4–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam lokāla terapija un fototerapija vai nu nav īsti palīdzējusi vai nav bijusi piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas sistēmas slimība.

Humira tiek lietots 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 Humira, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Humira tiek lietots, lai ārstētu vismaz divus gadus vecus bērnus, kam 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). Humira iedarbība vājina šo iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Humira, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Humira šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (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 bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Humira lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Humira injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Humira lietošanu, konsultējieties ar savu ārstu. Ja jums kaut kas nav skaidrs, sazinieties ar savu ārstu.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Humira, viņam var vieglāk rasties infekcijas. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Infekcijas var būt nopietnas un izpausties kā:
 - tuberkuloze;
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
 - smaga asiņu infekcija (sepsē).

Retos gadījumos šīs infekcijas var apdraudēt dzīvību. Ir būtiski informēt savu ārstu, ja Jūsu bērnam parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu patoloģijas. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Humira lietošanu.

- 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 palielina infekciju risku.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Humira, Jūsu 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, noguruma sajūta vai zobu patoloģijas.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka ar Humira ārstētiem pacientiem ir bijusi tuberkuloze, ārsts pirms Humira lietošanas uzsākšanas Jūsu bērnu pārbaudīs attiecībā uz tuberkulozes pazīmēm un simptomiem. Šādas pārbaudes paredz rūpīgu medicīnisku izmeklēšanu, arī iepazīšanos ar Jūsu bērna anamnēzi un piemērotus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentgenizmeklējumus un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta Jūsu 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, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Humira.
 - 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 savu ārstu.
 - Ārstam Jūsu bērns jāpārbauda attiecībā uz BHV infekciju. B hepatīta vīrusa nēsātājiem Humira 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.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jūsu bērnam ir plānota ķirurģiska vai stomatoloģiska procedūra, lūdzu, informējiet savu ārstu par to, ka Jūsu bērns saņem Humira. Ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Humira lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nervu, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts lems, vai viņa/viņš drīkst saņemt vai turpināt saņemt Humira. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērnam ir tādi simptomi kā redzes pāmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācijas

- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas, tādēļ Humira lietošanas laikā to izmantošana nav atļauta.
 - Pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, konsultējieties ar savu ārstu.
 - Ja iespējams, bērnu ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Humira sākšanas.
 - Ja Jūsu meita savas grūtniecības laikā ir saņēmusi Humira, palielināts šādu infekciju risks viņas bērnam var būt pat aptuveni piecus mēnešus pēc tam, kad Jūsu meita grūtniecības laikā ir saņēmusi pēdējo Humira devu. Ir būtiski informēt savas meitas ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka grūtniecības laikā viņa ir saņēmusi Humira, lai ārsti un veselības aprūpes speciālisti var lemt, kad viņas bērnam ir atļauts ievadīt kādu vakcīnu.

Sirds mazspēja

- Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Humira, ārstam stingri jāuzrauga viņa/viņas sirds mazspēja. Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja viņam/viņai parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts lems, vai Jūsu bērns drīkst saņemt Humira.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jūsu bērnam attīstās nepārejošs drudzis, rodas nelieli zilumi, viegli sākas asiņošana vai ja viņam ir izteikti bāla āda, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušiem pacientiem pēc Humira vai citu TNF 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 lielāks par vidējo.
 - Ja Jūsu bērns saņem Humira, var palielināties limfomas, leikozes vai citu vēža formu risks. Retos gadījumos pacientiem pēc Humira lietošanas ir novērota neparasta un smaga limfomas forma. Daži no šiem pacientiem vienlaikus ir tikusi ārstēti ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Ja Jūsu bērns vienlaikus ar Humira saņem arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu, informējiet par to savu ārstu.
 - Pacientiem pēc Humira lietošanas ir novēroti nemelanomas tipa ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet savu ārstu.
- Pacientiem ar noteiktu plaušu slimību, kas tiek saukta par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pēc ārstēšanas ar citu TNF blokatoru ir bijušas citas vēža formas, nevis limfoma. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja viņš daudz smēķē, jākonsultējas ar savu ārstu, vai TNF blokators Jūsu bērnam ir piemērots.

Autoimūna slimība

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

Citas zāles un Humira

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūsu bērns nedrīkst saņemt Humira vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas:

- anakinru;
- abataceptu.

Humira var lietot vienlaikus ar:

- metotreksātu;
- noteiktiem slimību modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamajiem zelta preparātiem);
- steroīdiem vai pretsāpju zālēm, arī nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums ir jautājumi, vaicāji savam ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jūsu meitai ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Humira.
- Ja Jūsu meitai ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Humira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusas Humira, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Humira nesaņēma.
- Humira drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūsu meita saņem Humira grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt palielināts infekcijas risks.
- Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Humira. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Humira satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 20 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Humira

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

Ieteicamās Humira devas visu apstiprināto indikāciju gadījumos ir norādītas nākamajā tabulā. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Humira.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entežītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg, kam seko 40 mg deva pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg, kam seko 80 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu var palielināt līdz 40 mg nedēļā vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg deva pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg, kam seko 40 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg nedēļā.

Uveīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg lielu sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg lielu sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Detalizēta Humira injicēšanas instrukcija ir 7. punktā “Humira injicēšana”.

Ja esat lietojis Humira vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Humira biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, Jums jāsaazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka Jūsu bērns ir pārdozējis zāles. Vienmēr paņemiet līdzī zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Humira

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

Ja pārtraucat lietot Humira

Lēmumu par Humira lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Humira, Jūsu bērnam var atjaunoties simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Humira injekcijas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja pamanāt, ka Jums ir:

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

Informējiet savu ārstu cik ātri vien iespējams, ja pamanāt, ka Jums ir:

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

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Humira lietošanas gadījumā.

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

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

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu 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;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- zemādas asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;

- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu 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;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu funkciju traucējumi);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostojšanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidrums uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- 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, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnās);

- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisisjusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām Humira lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Humira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

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

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

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

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Humira satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Humira pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Humira 20 mg injekciju šķīdums pilnšļircē lietošanai bērniem ir sterils šķīdums, kura 0,2 ml satur 20 mg adalimumaba.

Humira pilnšļirce ir stikla šļirce ar adalimumaba šķīdumu.

Humira pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos pa 2 pilnšļircēm kopā ar 2 spirta salvetēm.

Humira var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

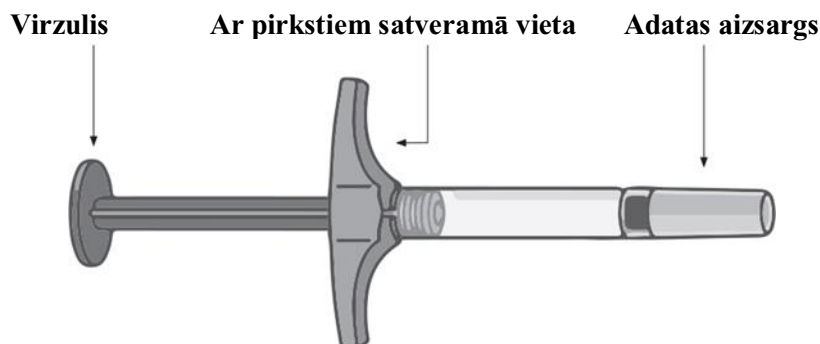
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Humira injicēšana

- Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā ar pilnšļirci savam bērnam zem ādas injicēt Humira. Vispirms pilnībā izlasiet norādījumus un pēc tam izpildiet tos soli pa solim.
- Par injekciju metodi Jūs instruēs ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- Nemēģiniet izdarīt injekciju savam bērnam, kamēr neesat pārliecināts, ka esat sapratis to, kā sagatavoties injekcijai un to izdarīt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju var izdarīt vai nu Jūsu bērns vai kāds cits, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katra pilnšļirce ir izmantojama tikai vienai injekcijai.

Humira pilnšļirce

Nelietojiet pilnšļirci un piezvaniet savam ārstam vai farmaceitam, ja:

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai ja tajā ir pārsļas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”);
- šķidrums ir bijis sasaldēts vai atstāts tiešos saules staros;
- pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.

Adatas aizsargu noņemiet tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiet Humira bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. SOLIS

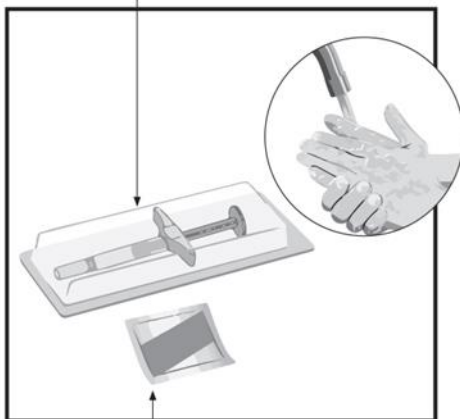
Izņemiet Humira no ledusskapja.

Pirms injicēt, uz **15–30 minūtēm** atstājiet Humira istabas temperatūrā.

- Kamēr ļaujat pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, **nenonēmi** adatas aizsargu
- **Nesildiet** Humira nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.

2. SOLIS

Šļirce



Spirta salvete

Pārbaudiet derīguma termiņu (pēc apzīmējuma “EXP”). **Nelietojiet** pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (norādīts pēc apzīmējuma “EXP”).

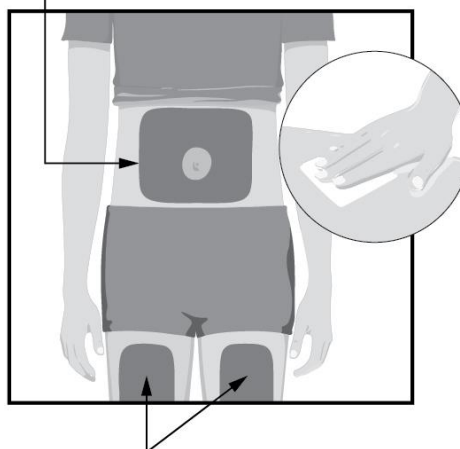
Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet:

- 1 vienreizlietojamo pilnšļirci un
- 1 spirta salveti.

Nomazgājiet un noslaukiet rokas.

3. SOLIS

Injekciju vietas



Injekciju vietas

Izvēlieties injekcijas vietu:

- bērna augšstilba priekšdaļā;
- bērna vēdera sienā, vismaz 5 cm no nabas;
- vismaz 3 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas.

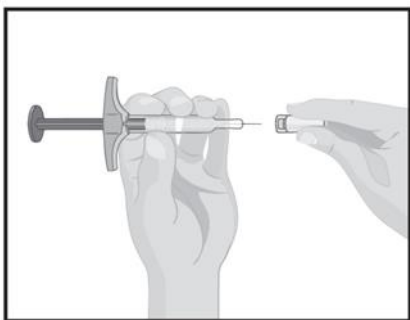
Ar aplveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.

- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- **Neinjicējiet** ādas vietās, kas ir iekaisušas, ar hematomām, apsarkušas, sacietējušas, sarētojušas, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.

4. SOLIS

Turiet pilnšļirci vienā rokā.

Pārbaudiet šķidrumu pilnšļircē.

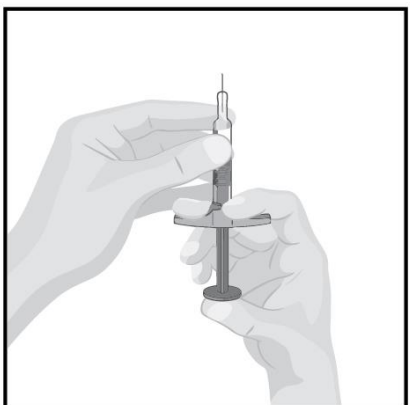


- Pārlicinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir tikusi nomesta vai salauzta.

Ar otru roku taisnā virzienā uzmanīgi noņemiet adatas aizsargu. Izmetiet adatas aizsargu. Nelieciet to atpakaļ.

- **Nepieskarieties** adatai ar pirkstiem un neļaujiet adatai nekam pieskarties.

5. SOLIS



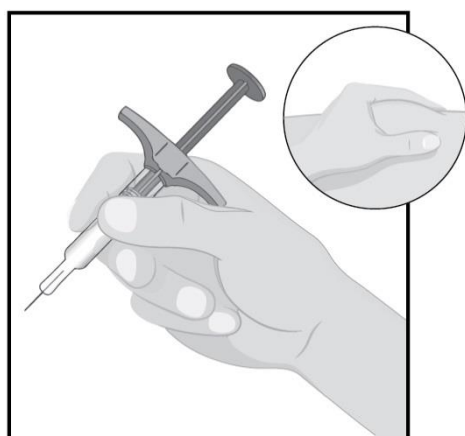
Turiet pilnšļirci ar adatu uz augšu.

- Ar vienu roku turiet pilnšļirci acu augstumā, lai redzētu pilnšļircē esošo gaisu.

Lēni spiediet virzuli, lai pa adatu izspiestu gaisu.

- Adatas galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.

6. SOLIS



Turiet pilnšļirces korpusu starp vienas rokas īkšķi un rādītājpirkstu, it kā turētu zīmuli.

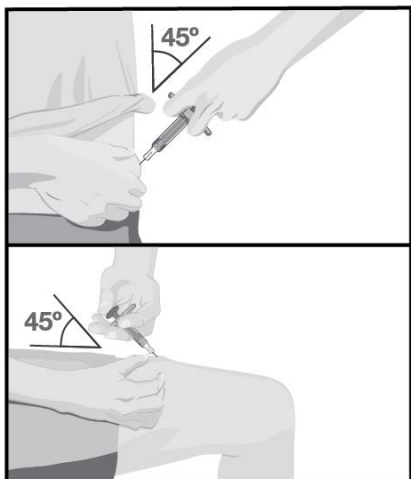
Ar otru roku saspiediet bērna ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos pacēlums, un to stingri satveriet.

7. SOLIS

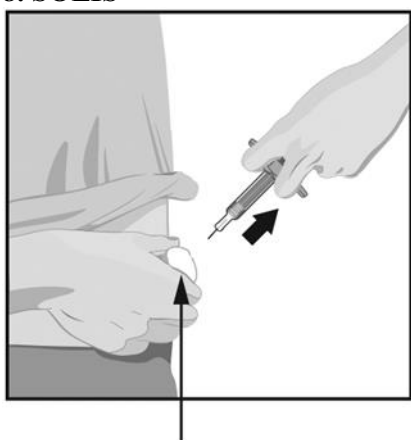
Ar vienu ātru īsu kustību 45 ° leņķī līdz galam ieduriet adatu ādā.

- Kad adata ir iedurta, atlaidiet satverto ādu.

Lēni līdz galam piespiediet virzuli, līdz viss šķidrums ir injicēts un pilnšļirce ir tukša.



8. SOLIS



Vates tampons

Kad injekcija ir pabeigta, lēni izvelciet adatu no ādas, turot pilnšļirci tajā pašā leņķī.

Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles spilventiņu.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība

9. SOLIS

Izlietoto pilnšļirci izmetiet īpašā iznīcināšanas traukā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits. **Nekādā gadījumā** nelieciet atpakaļ adatas aizsargu.

- Pilnšļirci **nav atļauts** izmantot vēlreiz vai izmest sadzīves atkritumos.
- Pilnšļirci un īpašo iznīcināšanas trauku **vienmēr** uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Adatas aizsargu, spirta salveti, vates tamponu vai marles spilventiņu, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Humira 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**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Humira lietošanas un ārstēšanās laikā ar Humira. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas
3. Kā lietot Humira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Humira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Humira injicēšana

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto

Humira satur aktīvo vielu adalimumabu.

Humira paredzēts, lai ārstētu:

- reimatoīdo artrītu;
- poliartrikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu;
- ar entezītu saistītu artrītu;
- ankilozējošu spondilītu;
- aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisku artrītu;
- perēkļaino psoriāzi;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimību;
- čūlaino kolītu;
- neinfekciozu uveītu.

Humira aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā anti viela. Monoklonālās anti vielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir 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 , Humira mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Vispirms Jums var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas pret šīm zālēm, Jums tiks dots Humira.

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

Humira var aizkavēt iekaisīgas slimības izraisīto locītavu bojājumu attīstību un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu pacientiem no 2 gadu vecuma. Vispirms Jums var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas pret šīm zālēm, Jums dos Humira.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga slimība, kas skar locītavas un vietu, kur cīpslas pievienojas kaulam.

Humira lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no sešu gadu vecuma. Vispirms Jums var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums dos Humira.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Humira lieto, lai ārstētu smagas pakāpes ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušajiem. Vispirms Jums var tikt dotas citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Humira.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Humira lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Humira var palēnināt slimības izraisīto locītavu bojāšanos un var palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums dos Humira.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisku perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, ja lokāla ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa

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

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* 12–17 gadus veciem pusaudžiem.

Humira var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu, un sāpes kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var dot citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Humira tiek lietots, lai ārstētu:

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

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Humira samazina šo iekaisumu.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas

Nelietojiet Humira šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Humira lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Humira lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Humira. Šis risks var palielināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt:
 - tuberkuloze;
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
 - smaga asins infekcija (sepsē).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt bīstamas dzīvībai. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

- Informējiet savu ārstu, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži ir sastopamas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet savu ārstu par infekcijām, kas turpina atkārtoties, vai citām slimībām, kas palielina infekciju risku.
- Ja esat vecāks par 65 gadiem, Humira lietošanas laikā Jums palielinās infekciju iespējamība. Humira lietošanas laikā Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir būtiski informēt ārstu, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi.

Tuberkuloze

- Ir ļoti būtiski informēt ārstu par to, ka Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, Humira nedrīkst lietot.
 - Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Humira, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Humira pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentģenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**.
 - Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.
 - Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

B hepatīts

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV.
 - Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Cilvēkiem, kuri ir HBV vīrusa nēsātāji, Humira var izraisīt vīrusa reaktivāciju.
 - Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Humira. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

Demielinizējošas slimības

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Humira.
 - Konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkuru vakcīnu.
 - Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Humira uzsākšanas.
 - Ja Jūs esat saņēmusi Humira 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 ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Humira, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Humira, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, pēdu pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Humira.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši Humira vai citus TNF-blokatorus.
 - Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu (noteikta veida vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes).
 - Ja lietojat Humira, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Humira, tika novērota reta, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Humira.
 - Pacientiem, kuri lietojuši Humira, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošie bojājumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

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

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Humira lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Humira

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

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūs nedrīkstat lietot Humira vienlaikus ar zālēm, kas satur šādas aktīvās vielas:

- anakinra;
- abatacepts.

Humira var lietot vienlaikus ar:

- metotreksātu;
- zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti);
- steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Humira.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Humira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas Humira, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Humira nesaņēma.
- Humira drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Humira 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 Humira.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Humira satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Humira

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

Humira ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Humira.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā Humira lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts nolēmis, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Humira.

		Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Humira nesaņemat metotreksātu, Jūsu ārsts var nolemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg Humira vai 80 mg katru otro nedēļu.
--	--	--

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Ja Jums ir nepietiekama atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes

Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg deva (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Vēl pēc divām nedēļām ārstēšana jāturpina, katru nedēļu lietojot 40 mg devas vai 80 mg katru otro nedēļu, kā to norādījis Jūsu ārsts.	Ieteicams slimības skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
12–17 gadus veci pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja, lietojot Humira 40 mg katru otro nedēļu, Jūsu atbildes reakcija nav pietiekama, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), pēc divām nedēļām - 40 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg devu (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, pēc divām nedēļām - 20 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), pēc divām nedēļām - 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām - 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākuma devas	Humira lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Humira var lietot arī vienu pašu.
Bērniem no divu gadu vecuma un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas sākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērniem no divu gadu vecuma un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas sākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

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

Detalizēta Humira injicēšanas instrukcija ir 7. punktā “Humira injicēšana”.

Ja esat lietojis Humira vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Humira biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Humira

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

Ja pārtraucat lietot Humira

Lēmumu par Humira lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Humira injekcijas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

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

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

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

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Humira lietošanas gadījumā:

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

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

- izsitumi;
- skeleta un muskuļu sāpes.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu 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;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai 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;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu funkciju traucējumi);
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisījums lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- 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, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnās);
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);

- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām Humira lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Humira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

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

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

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

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Humira satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Humira pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir sterila 40 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,4 ml šķīduma.

Humira pilnšļirce ir stikla šļirce ar adalimumaba šķīdumu. Katrā iepakojumā pa 1, 2, 4 vai 6 pilnšļircēm, kas paredzētas lietošanai pacientiem, kopā ar attiecīgi 1, 2, 4 vai 6 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Humira var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

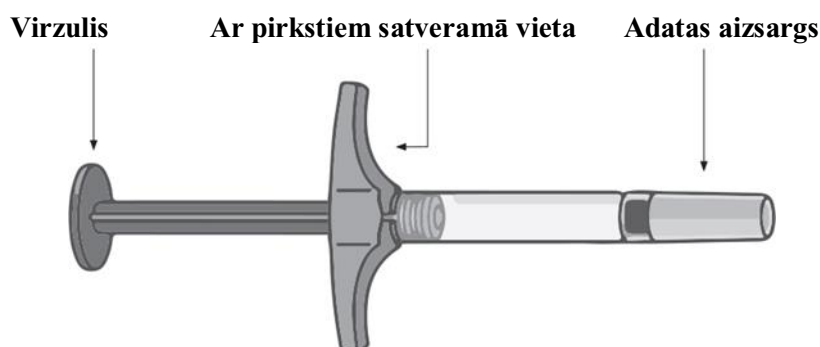
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru **<Braila rakstā>**, **<paliecinātā drukā>** vai **<audio formātā>**, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Humira injicēšana

- Turpmāk sniegtie norādījumi skaidro, kā ar pilnšļirci sev veikt Humira zemādas injekciju. Vispirms rūpīgi izlasiet norādījumus un tad izpildiet tos soli pa solim.
- Ārsts, medmāsa vai farmaceits izskaidros Jums, kā pašam sev veikt injekciju.
- Nemēģiniet sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavoties injekcijai un to veikt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat sev veikt pats vai to var veikt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pilnšļirci lietojiet tikai vienai injekcijai.

Humira pilnšļirce



Nelietojiet pilnšļirci un piezvaniet savam ārstam vai farmaceitam, ja:

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai ja tajā ir pārsļas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”);
- šķidrums ir bijis sasaldēts vai atstāts tiešos saules staros;
- pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.

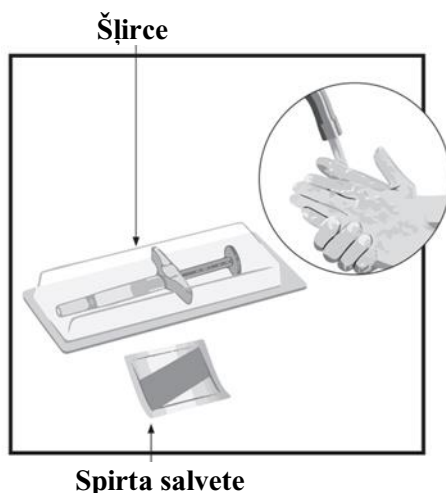
Adata aizsargu noņemiet tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiet Humira bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Izņemiet Humira no ledusskapja.

Pirms injicēt, uz **15–30 minūtēm** atstājiet Humira istabas temperatūrā.

- Kamēr ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, **nenonēmi**et adatas aizsargu
- **Nesildiet** Humira nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī

2. SOLIS



Pārbaudiet derīguma termiņu (pēc apzīmējuma “EXP”).
Nelietojiet pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”).

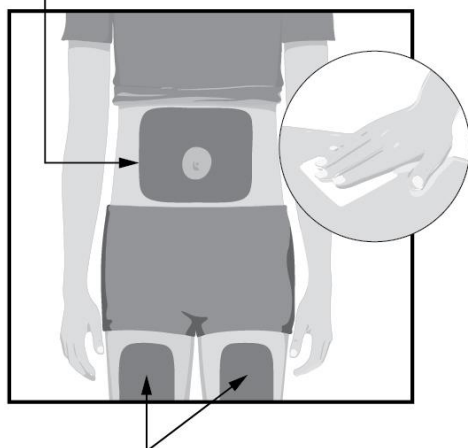
Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet:

- vienu vienreizlietojamo pilnšļirci un
- vienu spirta salveti.

Nomazgājiet un noslaukiet rokas.

3. SOLIS

Injekciju vietas



Izvēlieties injekcijas vietu:

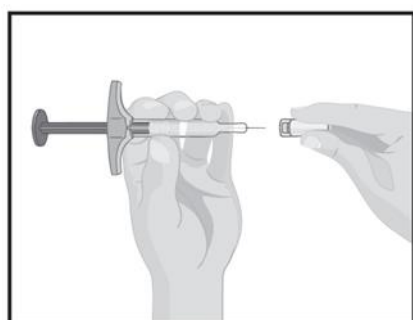
- augšstilba priekšdaļā;
- vēdera sienā, vismaz 5 cm no nabas;
- vismaz 3 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas.

Ar aplūveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.

- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- **Neinjicējiet** ādas vietās, kas ir iekaisušas, ar zilumu, apsārtušas, sacietējušas, sarētojušas, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.

Injekciju vietas

4. SOLIS



Turiet pilnšļirci vienā rokā.

Pārbaudiet šķidrumu pilnšļircē.

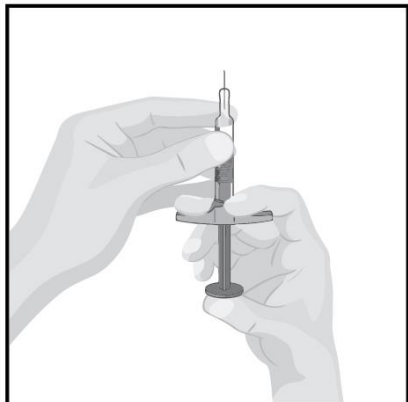
- Pārliecinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir tikusi nomesta vai salauzta.

Ar otru roku taisnā virzienā uzmanīgi noņemiet adatas aizsargu. Izmetiet adatas aizsargu. Nelieciet to atpakaļ.

- **Nepieskarieties** adatai ar pirkstiem un neļaujiet adatai nekam pieskarties.

5. SOLIS

Turiet pilnšļirci ar adatu uz augšu.



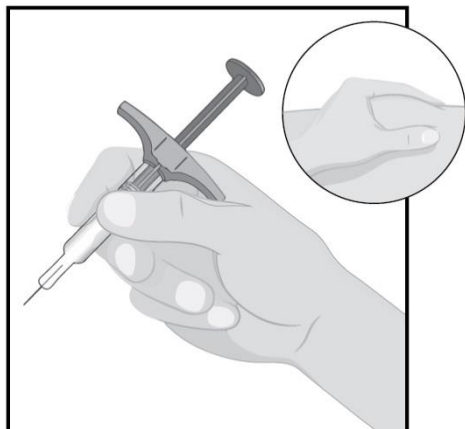
- Ar vienu roku turiet pilnšļirci acu augstumā, lai redzētu pilnšļircē esošo gaisu.

Lēni spiediet virzuli, lai pa adatu izspiestu gaisu.

- Adatas galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.

6. SOLIS

Turiet pilnšļirces korpusu starp vienas rokas īkšķi un rādītājpirkstu, it kā turētu zīmuli.

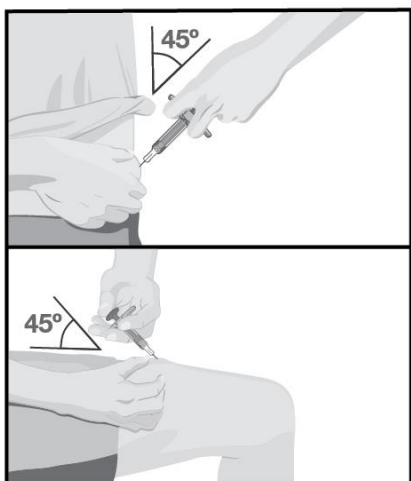


Ar otru roku saspiediet ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos pacēlums, un to stingri satveriet.

7. SOLIS

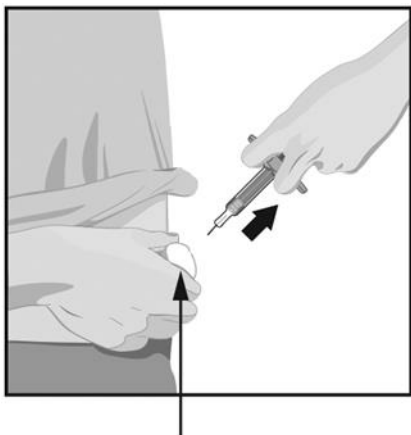
Ar vienu ātru īsu kustību 45 ° leņķī līdz galam ieduriet adatu ādā.

- Kad adata ir iedurta, atļaidiet satverto ādu.



Lēni līdz galam piespiediet virzuli, līdz viss šķidrums ir injicēts un pilnšļirce ir tukša.

8. SOLIS



Vates tampons

Kad injekcija ir pabeigta, lēni izvelciet adatu no ādas, turot pilnšļirci tajā pašā leņķī.

Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles spilventiņu.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība

9. SOLIS

Izlietoto pilnšļirci izmetiet īpašā iznīcināšanas traukā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits. **Nekādā gadījumā** nelieciet atpakaļ adatas aizsargu.

- Pilnšļirci **nav atļauts** izmantot vēlreiz vai izmest sadzīves atkritumos.
- Pilnšļirci un īpašo iznīcināšanas trauku **vienmēr** uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Adatas aizsargu, spirta salveti, vates tamponu vai marles spilventiņu, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Humira lietošanas un ārstēšanās laikā ar Humira. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas
3. Kā lietot Humira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Humira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Humira injicēšana

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto

Humira satur aktīvo vielu adalimumabu.

Humira lieto, lai ārstētu:

- reimatoīdo artrītu;
- poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu;
- ar entezītu saistītu artrītu;
- ankilozējošu spondilītu;
- aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisku artrītu;
- perēkļainu psoriāzi;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimību;
- čūlaino kolītu;
- neinfekciozu uveītu.

Humira aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir 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 , Humira mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Jums vispirms var būt jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, Jums tiks dots Humira.

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

Humira var palēnināt iekaisīgās slimības izraisīto locītavu bojājumu progresēšanu un palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem no 2 gadu vecuma. Vispirms Jums var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas pret šīm zālēm, Jums dos Humira.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu un cīpslu un kaulu savienojumu vietas slimība.

Humira lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no sešu gadu vecuma. Jums vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums var nozīmēt Humira.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Humira lieto, lai ārstētu smagu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušajiem. Vispirms Jūs varat saņemt citas zāles. Ja pret šīm zālēm Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums dos Humira.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Humira lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Humira var palēnināt slimības izraisīto locītavu bojājumu progresēšanu un palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums vispirms var nozīmēt citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums var nozīmēt Humira.

Perēklainā psoriāze

Perēklainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēklainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisku perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem lokāla ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa

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

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* 12–17 gadus veciem pusaudžiem.

Humira var samazināt slimības radīto mezgliņu un abscesu skaitu un atvieglot sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var nozīmēt citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums var nozīmēt Humira.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Vispirms Jums var dot citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Humira.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var dot citas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Humira.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Humira tiek lietots, lai ārstētu:

- pieaugušos, kam ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- vismaz divus gadus vecus bērnus, kam ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Humira samazina šo iekaisumu.

Vispirms Jums var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Humira.

2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas

Nelietojiet Humira šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai cita smaga infekcija (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, bojāti zobi.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Humira lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai kādā ķermeņa daļā (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Humira lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Humira. Šis risks var palielināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram:
 - tuberkuloze;
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
 - smaga asiņu infekcija (sepsē).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt bīstamas dzīvībai. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Humira lietošanu.

- Informējiet savu ārstu, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži ir sastopamas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet savu ārstu par infekcijām, kas turpina atkārtoties, vai citām slimībām, kas palielina infekciju risku.
- Ja esat vecāks par 65 gadiem, Humira lietošanas laikā Jums palielinās infekciju iespējamība. Humira lietošanas laikā Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir būtiski informēt ārstu, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi.

Tuberkuloze

- Ir ļoti būtiski informēt ārstu par to, ka Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā

saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, Humira nedrīkst lietot.

- Tā kā ir ziņots, ka pacientiem, kas ārstējās ar Humira, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Humira pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers rūpīgu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**.
- Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.
- Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

B hepatīts

- Pasakiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV.
 - Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. B hepatīta vīrusa nēsātājiem Humira var izraisīt atkārtotu vīrusa aktivizēšanos.
 - Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Kirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Humira. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

Demielinizējošas slimības

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Humira. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Humira.
 - Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu.
 - Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Humira sākšanas.
 - Ja Jūs esat saņēmusi Humira grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Humira devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Humira, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Humira, ārstam stingri jāuzrauga Jūsu sirds mazspēja. Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jums ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja Jums parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts lems, vai Jūs drīkstat saņemt Humira.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums attīstās nepārejošs drudzis vai sīki zilumi, viegli sākas asiņošana vai ja ir izteikti bāla āda, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši Humira vai citus TNF-blokatorus.
 - Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu (vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozī (vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes).
 - Ja lietojat Humira, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Humira, tika novērota retāka smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Humira.
 - Pacientiem, kuri lietojuši Humira, novērots nemelanomas tipa ādas vēzis.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošie bojājumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

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

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Humira lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Humira

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

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūs nedrīkstat lietot Humira vienlaikus ar zālēm, kas satur šādas aktīvās vielas:

- anakinra;
- abatacepts.

Humira var lietot vienlaikus ar:

- metotreksātu;
- dažiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem);
- steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Humira.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Humira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusi Humira, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Humira nesaņēma.
- Humira drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Humira 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 Humira.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Humira satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Humira

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

Ieteicamās Humira devas visu reģistrēto indikāciju gadījumos ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Humira.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušajiem	40 mg katru otro nedēļu.	Reimatoīdā artrīta gadījumā Humira lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts nolēmis, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Humira. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Humira nesaņemat metotreksātu, Jūsu ārsts var nolemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg Humira vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušajiem	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājuši viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Ja Jums ir nepietiekama atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušajiem	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg liela deva (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Vēl pēc divām nedēļām ārstēšana jāturpina, ik pēc nedēļas lietojot 40 mg lielas devas vai 80 mg katru otro nedēļu, kā to norādījis Jūsu ārsts.	Ieteicams slimības skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

12 līdz 17 gadus veci pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja, lietojot Humira 40 mg katru otro nedēļu, Jūsu atbildes reakcija nav pietiekama, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.
---	--	--

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 40 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg lielu devu (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
6 līdz 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 20 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu var palielināt līdz 20 mg ik pēc nedēļas.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušajiem	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciозs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot	Piezīmes
Pieaugušajiem	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākuma devas.	Humira lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Humira var lietot arī vienu pašu.
Bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem, kuri sver mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem, kuri sver vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

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

Detalizēta Humira injicēšanas instrukcija ir 7. punktā “Humira injicēšana”.

Ja esat lietojis Humira vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Humira biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat pārdozējis zāles. Vienmēr paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu vai pildspalvveida pilnšļirci, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Humira

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

Ja pārtraucat lietot Humira

Lēmumu par Humira lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Humira, Jums var atjaunoties 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 var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Humira injekcijas.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

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

Pēc iespējas drīzāk informējiet savu ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

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

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Humira lietošanas gadījumā:

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

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

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);

- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu 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;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās audos);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai 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;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu funkciju traucējumi);
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- 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, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (cauruma veidošanās zarnās);
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām Humira lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Humira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

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

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Humira satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Humira pildspalvveida pilnšļirču ārējais izskats un iepakojums

Humira 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir sterila 40 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,4 ml šķīduma.

Humira pildspalvveida pilnšļirce ir vienreiz lietojama pelēka un plūmju krāsas pildspalvveida ierīce, kas satur stikla šļirci ar Humira. Ir divi uzgaļi – viens pelēks, apzīmēts ar “1”, un otrs plūmju krāsas, apzīmēts ar “2”. Katrā pildspalvveida ierīces pusē ir lodziņš, caur kuru Jūs varat redzēt Humira šķīdumu šļirces iekšpusē.

Humira pildspalvveida pilnšļirce ir pieejama iepakojumā pa 1, 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļircēm. Pildspalvveida pilnšļirces iepakojumam ar 1 pildspalvveida pilnšļirci ir pievienotas 2 spirta salvetes (1 rezerves). 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļirču iepakojumiem ir pievienota 1 spirta salve katrai pildspalvveida pilnšļircei. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Humira var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

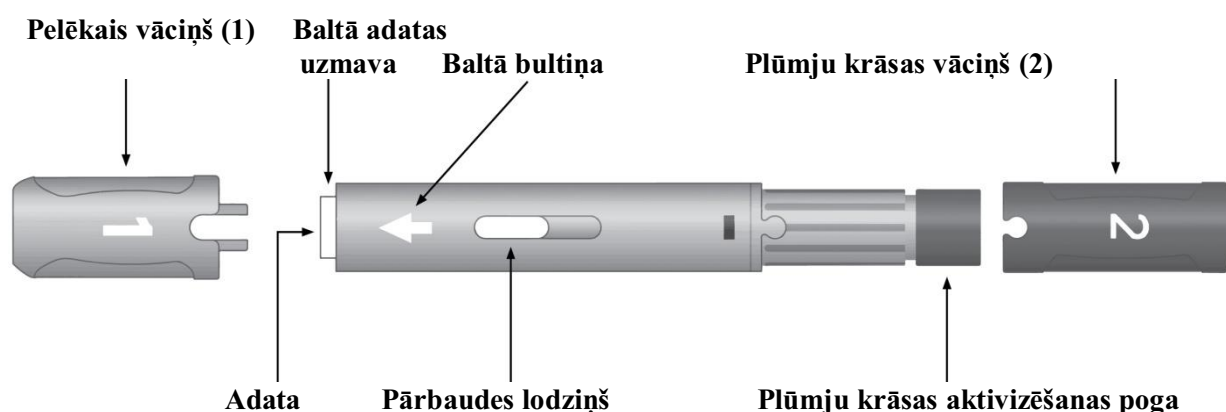
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Humira injicēšana

- Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā ar pildspalvveida pilnšļirci sev zem ādas injicēt Humira. Vispirms pilnībā izlasiet norādījumus un pēc tam izpildiet tos soli pa solim.
- Par pašinjekciju metodi Jūs instruēs ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- Nemēģiniet izdarīt pašinjekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka esat sapratis to, kā sagatavoties injekcijai un to izdarīt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat izdarīt vai nu Jūs pats vai kāds cits, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pildspalvveida pilnšļirci lietojiet tikai vienu reizi.

Humira pildspalvveida pilnšļirce



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci un piezvaniet savam ārstam vai farmaceitam, ja:

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai ja tajā ir pārslas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”);
- šķidrums ir bijis sasaldēts vai atstāts tiešos saules staros;
- pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.

Noņemiet vāciņus tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabāt Humira bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

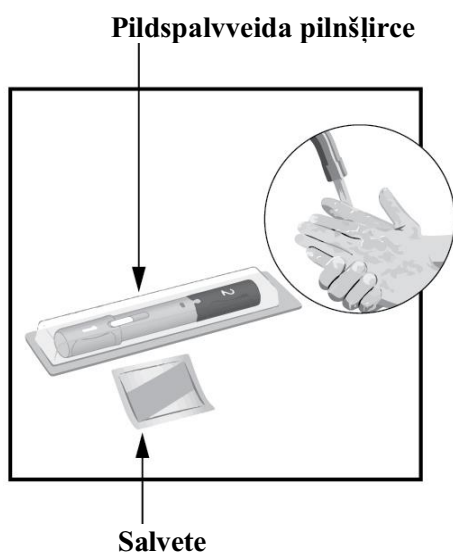
1. SOLIS

Izņemiet Humira no ledusskapja.

Pirms injicēšanas atstāiet Humira istabas temperatūrā uz **15–30 minūtēm**.

- Laikā, kad ļaujat Humira sasniegt istabas temperatūru, **nenovietojiet** pelēko vai plūmju krāsas vāciņu.
- Nesildiet Humira nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.

2. SOLIS



Pārbaudiet derīguma termiņu (pēc apzīmējuma “EXP”). **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirces, ja beidzies to derīguma termiņš (norādīts pēc apzīmējuma “EXP”).

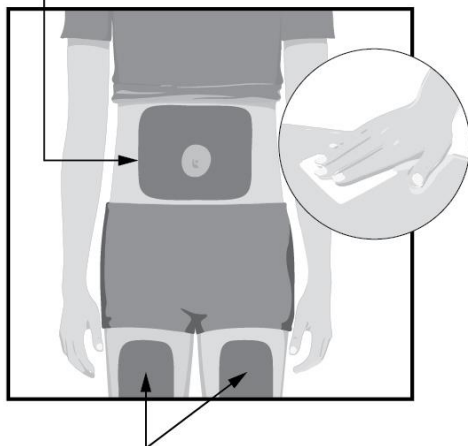
Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet:

- vienu vienreizlietojamo pildspalvveida pilnšļirci; un
- vienu spirta salveti.

Nomazgājiet un noslaukiet rokas.

3. SOLIS

Injekciju vietas



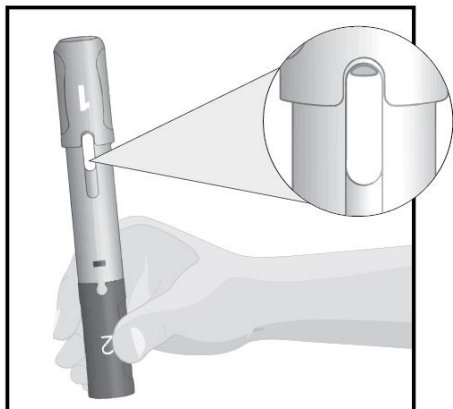
Izvēlieties injekcijas vietu:

- augšstilba priekšdaļā vai
- vēdera sienā, vismaz 5 cm no nabas
- vismaz 3 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas

Ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.

- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- **Neinjicējiet** ādas vietās, kas ir iekaisušas, ar zilumiem, apsārtušas, sacietējušas, sarētojušas, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.

4. SOLIS



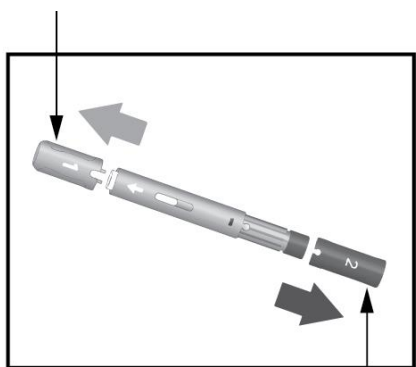
Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar pelēko vāciņu (1) uz augšu.

Ieskatieties pārbaudes lodziņā.

- Ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki burbulīši, tas ir normāli.
- Pārlicinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir tikusi nomesta vai salauzta.

5. SOLIS

1. vāciņš



2. vāciņš

Taisnā virzienā noņemiet pelēko vāciņu (1). Vāciņu izmetiet. Nelieciet to atpakaļ.

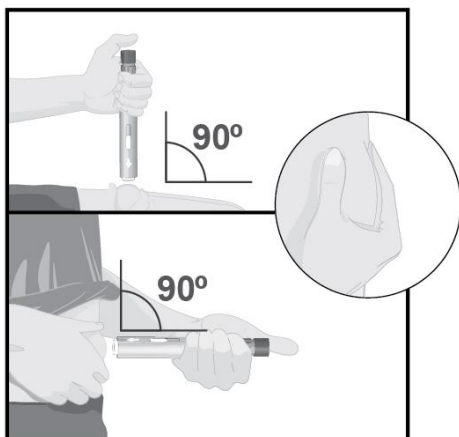
- Pārbaudiet, vai kopā ar vāciņu ir noņemts mazais melnais adatas aizsargs
- Ja no adatas ir izplūduši daži šķidruma pilieni, tas ir normāli

Taisnā virzienā noņemiet plūmju krāsas vāciņu (2). Vāciņu izmetiet. Nelieciet to atpakaļ.

Tagad pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai.

Pagrieziet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai baltā bultiņa būtu pāvērstā pret injekcijas vietu.

6. SOLIS



Ar otras rokas pirkstiem saspiediet ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos pacēlums, un turiet to stingri satvertu līdz injekcijas beigām.

Pavērsiet balto bultiņu pret injekcijas vietu (augšstilbu vai vēdera sienu).

Novietojiet balto adatas uznavu taisnā (90°) leņķī pret injekcijas vietu.

Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai būtu redzams pārbaudes lodziņš.

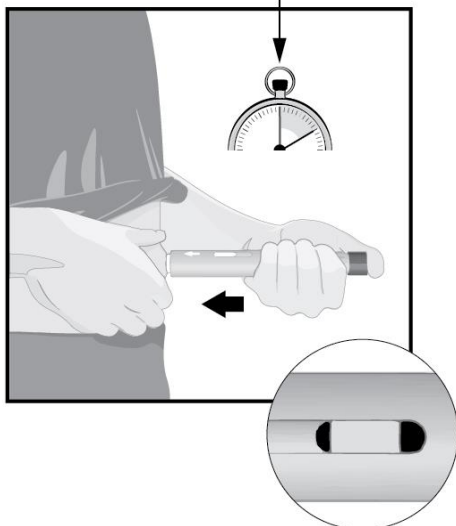
Nespiediet plūmju krāsas aktivizēšanas pogu, pirms esat gatavs injicēt zāles.

7. SOLIS

10 sekundes

Turiet pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu pie injekcijas vietas pirms injekcijas uzsākšanas.
Turpiniet spiest, lai nepieļautu pilnšļirces atraušanos no ādas injekcijas laikā.

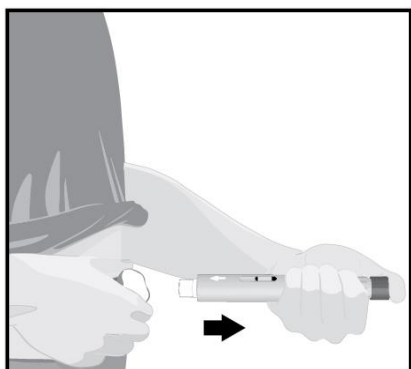
Piespiediet plūmju krāsas aktivizēšanas pogu un lēni noskaitiet 10 sekundes.



- Skatīš **klikšķis** informēs, ka ir uzsākta injekcija.
- **Turpiniet turēt** pildspalvveida pilnšļirci **stingri piespiestu** pie injekcijas vietas līdz injekcijas beigām.

Injekcija ir pabeigta, kad vairs nekustas dzeltenais indikators.

8. SOLIS



Kad injekcija ir pabeigta, lēni izvelciet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Baltā adatas uzmava nosegs adatas galu.

- Neliels daudzums šķidruma injekcijas vietā ir normāla parādība.

Ja injekcijas vietā ir vairāk nekā daži šķidruma pilieni, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.

9. SOLIS

Izlietoto pildspalvveida pilnšļirci izmetiet īpašā iznīcināšanas traukā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** izmantot vēlreiz vai izmest sadzīves atkritumos.
- Pildspalvveida pilnšļirci un īpašo iznīcināšanas trauku **vienmēr** uzglabājat bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Vāciņus, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Humira lietošanas un ārstēšanās laikā ar Humira. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas
3. Kā lietot Humira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Humira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Humira injicēšana

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto

Humira satur aktīvo vielu adalimumabu.

Humira paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- perēkļainā psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts.

Humira aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir 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 , Humira mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Jums vispirms var būt jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, Jums tiks dots Humira.

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

Humira var palēnināt iekaisīgās slimības izraisīto locītavu bojājumu progresēšanu un palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi.

Humira lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa

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

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* 12–17 gadus veciem pusaudžiem.

Humira var samazināt slimības radīto mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Vispirms Jums var dot citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Humira.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu 6-17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Humira.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Humira tiek lietots, lai ārstētu:

- pieaugušos, kam ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- vismaz divus gadus vecus bērnus, kam ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā. Humira samazina šo iekaisumu. Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Humira.

2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas

Nelietojiet Humira šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai cita smaga infekcija (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Humira lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai norisoša kādā ķermeņa daļā (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Humira lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Humira. Šis risks var palielināties, ja Jums ir plaušu darbības traucējumi. Šīs infekcijas var būt nopietnas, un tās var būt:
 - tuberkuloze,
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas,
 - smagas asins infekcijas (sepsē).

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 likt Jums īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

- Pastāstiet savam ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat apvidos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšinfekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi infekcija, kas atkārtojas, vai citi traucējumi, kas palielina infekcijas risku.

- Ja Jums ir vairāk nekā 65 gadi, Jums ir lielāka iespēja saslimt ar infekcijas slimību, lietojot Humira. Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūs ārstē ar Humira. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

Tuberkuloze

- Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Humira.
 - Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Humira, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Humira pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**.
 - Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku tuberkulozes terapiju.
 - Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV.
 - Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Humira var vīrusu atkal padarīt aktīvu.
 - Dažos retos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Kirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Humira. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Humira.
 - Konsultējieties ar ārstu pirms saņemšanas jebkuru vakcīnu.
 - Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Humira sākšanas.
 - Ja Jūs esat saņēmusi Humira grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Humira devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Humira, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Humira, ārstam stingri jāuzrauga Jūsu sirds mazspēja. Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jums ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja Jums parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts lems, vai Jūs drīkstat saņemt Humira.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums attīstās nepārejošs drudzis vai viegli zilumi, viegli sākas asiņošana vai ja ir izteikti bāla āda, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši Humira vai citus TNF-blokatorus.
 - Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu (vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes).
 - Ja lietojat Humira, limfomas, leikozes vai cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Humira, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Humira.
 - Pacientiem, kuri lietojuši Humira, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošie bojājumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspiež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

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

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Humira lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Retos gadījumos ārstēšana ar Humira var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Humira

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

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūs nedrīkstat lietot Humira kopā ar zālēm, kas satur šādas aktīvās vielas:

- anakirna,
- abatacepts.

Humira var lietot vienlaikus ar

- metotreksātu,
- zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem),
- steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Humira.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Humira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas Humira, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Humira nesaņēma.
- Humira drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Humira 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 Humira.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Humira satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Humira

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

Humira ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts Jums var parakstīt citu Humira stiprumu.

Reimatoīdais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā Humira lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts nolēmis, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Humira. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Humira nesaņemat metotreksātu, Jūsu ārsts var nolemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg Humira vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot nedēļu pēc pirmās devas lietošanas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg deva (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā to norādījis Jūsu ārsts.	Ieteicams skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
12 līdz 17 gadus veci pusaudži, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas.	Ja, lietojot Humira 40 mg katru otro nedēļu, Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Ieteicams skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām.	Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

	Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciозs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot nedēļu pēc pirmās devas.	Kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, var turpināt lietot Humira lietošanas laikā. Humira var

		lietot arī bez citām zālēm.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver mazāk par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver vismaz 30 kg.	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

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

Detalizēti norādījumi par Humira injicēšanu sniegti 7. punktā „Humira injicēšana”

Ja esat lietojis Humira vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Humira biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Humira

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

Ja pārtraucat lietot Humira

Lēmumu par Humira lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtraucat lietot Humira, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Humira injekcijas.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

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

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

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

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Humira lietošanas gadījumā.

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

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

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcija
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- dzimumceļu infekcijas
- urīnceļu infekcijas
- sēnīšinfekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija)
- trauksme
- grūtības aizmigt
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība
- migrēna
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- plakstiņu iekaisums un acu 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
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula)
- skābes atvīļņa slimība
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zemādas asinsizplūdumi
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās
- muskuļu spazmas
- asinis urīnā
- nieru darbības traucējumi
- sāpes krūtīs
- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu 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
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu
- melanoma
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze)
- vaskulīts (iekaisums asinsvados)
- trīce
- neiropātija (nervu bojājums)
- insults
- dzirdes zudums, dzīkstēšana
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums
- sirdslēkme
- maisīnš lielas artērijas sienīnā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums)
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā)
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā)
- aizkuņģa dziedzerā iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi
- aknu aptaukošanās

- 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, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā)
- sirdsdarbības apstāšanās
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās)
- zarnu plīsums (zarnā izveidojusies atvere)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi)
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids)
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām Humira lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Tās ir šādas blakusparādības:

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

- mazs leikocītu skaits asinīs
- mazs eritrocītu skaits asinīs
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- liels leikocītu skaits asinīs
- mazs trombocītu skaits asinīs

- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs
- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts cukura līmenis asinīs
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
- autoantivielas asinīs
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Humira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

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

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

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

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Humira satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Humira pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir sterila 80 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīduma.

Humira pilnšļirce ir stikla šļirce ar adalimumaba šķīdumu.

Humira pilnšļirce pieejama iepakojumā, kurā ir 1 pilnšļirce pacientam lietošanai un 1 spirta salvete.

Humira var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

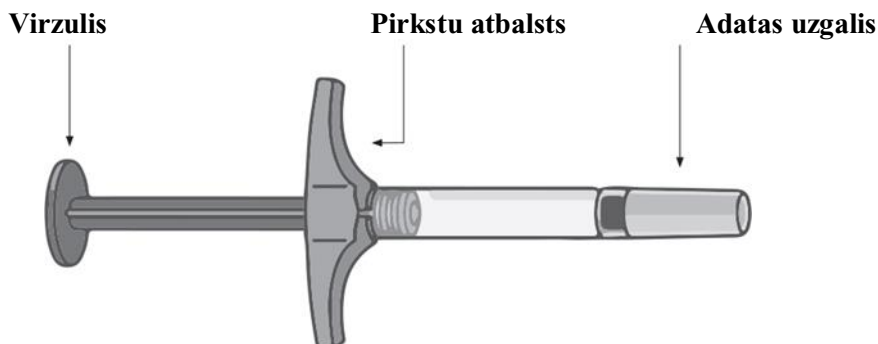
Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru <Braila rakstā>, <paliecinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Humira injicēšana

- Turpmāk sniegtie norādījumi skaidro, kā ar pilnšļirci sev veikt Humira zemādas injekciju. Vispirms rūpīgi izlasiet norādījumus un tad izpildiet tos soli pa solim.
- Ārsts, medmāsa vai farmaceits izskaidros Jums, kā pašam sev veikt injekciju.
- Nemēģiniet sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavoties injekcijai un to veikt.

- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat sev veikt pats vai to var veikt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pilnšļirci lietojiet tikai vienai injekcijai.

Humira pilnšļirce



Nelietojiet pilnšļirci un piezvaniet savam ārstam vai farmaceitam, ja

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai ja tajā ir pārslas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”);
- šķidrums ir bijis sasaldēts vai atstāts tiešos saules staros;
- pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi nomesta zemē vai salauzta.

Noņemiet adatas uzgali tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiet Humira bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. SOLIS

Izņemiet Humira no ledusskapja.

Pirms injicēšanas atstājiet Humira istabas temperatūrā **15–30 minūtes**.

- **Nenoņemiet** adatas uzgali, kamēr Humira sasilst līdz istabas temperatūrai
- **Nesildiet** Humira nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī

2. SOLIS

Pārbaudiet derīguma termiņu (norādīts pēc “EXP”).
Nelietojiet pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (pēc “EXP”).



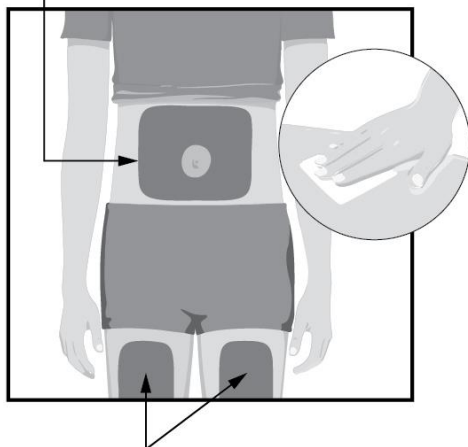
Uz tīras, gludas virsmas nolieciet

- vienu vienreizlietojamo pilnšļirci un
- vienu spirta salveti

Nomazgājiet un noslaukiet rokas.

3. SOLIS

Injekciju vietas



Izvēlieties injekcijas vietu:

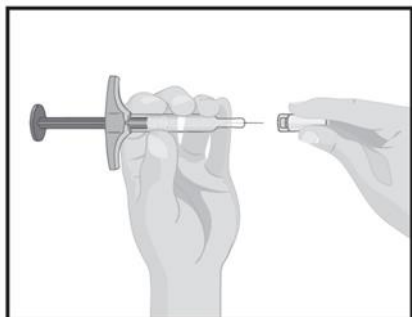
- augšstilba priekšdaļā vai
- vēdera sienā, vismaz 5 cm no nabas;
- vismaz 3 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas.

Ar aplūveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.

- **Neinjicējiet** caur apgērbu.
- **Neinjicējiet** ādas vietās, kas ir iekaisušas, ar zilumiem, apsārtušas, sacietējušas, sarētojušas, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.

Injekciju vietas

4. SOLIS



Turiet pilnšļirci vienā rokā.

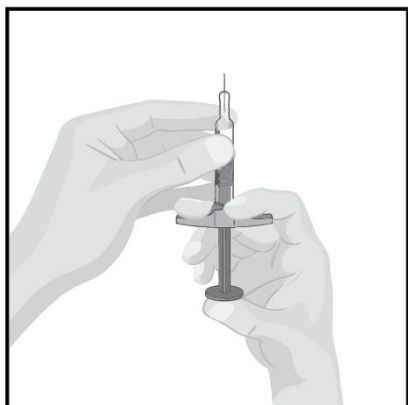
Pārbaudiet šķidrumu pilnšļircē.

- Pārlicinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir tikusi nomesta zemē vai salauzta.

Ar otru roku viegli taisnā virzienā pavelciet adatas uzgali. Adatas uzgali izmetiet. Nelieciet to atpakaļ.

- **Nepieskarieties** adatai ar pirkstiem un neko neaizskariet ar adatu.

5. SOLIS



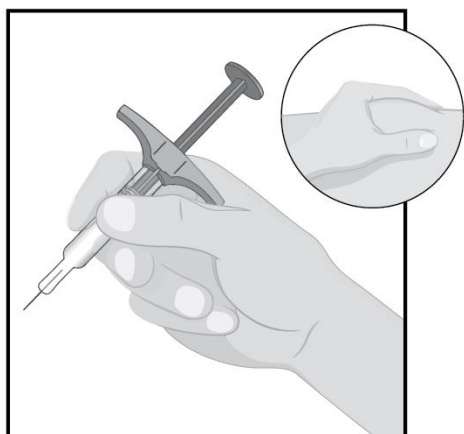
Turiet pilnšļirci ar adatu uz augšu.

- Turiet pilnšļirci ar vienu roku acu augstumā, lai varat redzēt pilnšļircē gaisu.

Lēni spiediet virzuli, lai izspiestu gaisu caur adatu.

- Tas ir normāli, ja ieraugāt šķidruma pilienu adatas galā.

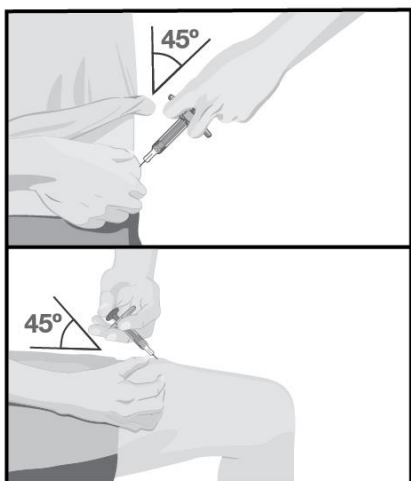
6. SOLIS



Turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp īkšķi un rādītājpirkstu līdzīgi kā zīmuli.

Ar otru roku saspiediet ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos pacēlums, un to stingri satveriet.

7. SOLIS

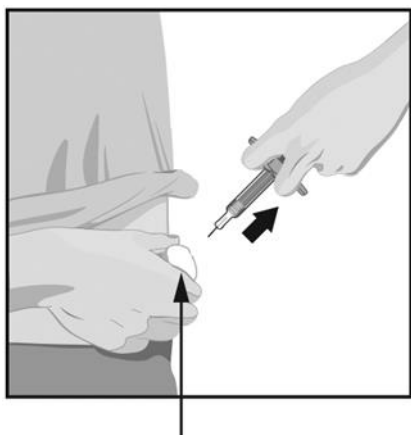


Ieduriet visu adatu ādā apmēram 45 grādu leņķī ar vienu ātru, īsu kustību.

- Kad adata iedurta, atlaidiet satverto ādu.

Lēni spiediet virzuli, kamēr viss šķidrums ir injicēts un pilnšļirce ir tukša.

8. SOLIS



Vates tampons

Kad injekcija veikta, lēni izvelciet adatu no ādas, turot pilnšļirci tai pašā leņķī.

Pēc injekcijas veikšanas tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.

9. SOLIS

Izlietoto pilnšļirci izmetiet īpašā atkritumu tvertnē, kā to norādījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

Nekad nelieciēt adatai atpakaļ uzgali.

- Pilnšļirci **nedrīkst** izmantot vēlreiz vai izmest sadzīves atkritumos.
- Pilnšļirci un īpašo atkritumu tvertni **vienmēr** uzglabājiēt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Adatas uzgali, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *adalimumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Humira lietošanas un ārstēšanās laikā ar Humira. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas
3. Kā lietot Humira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Humira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Humira injicēšana

1. Kas ir Humira un kādam nolūkam to lieto

Humira satur aktīvo vielu adalimumabu.

Humira lieto šādu slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- perēkļainā psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts.

Humira aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir 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 , Humira mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Humira lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Jums vispirms var būt jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, Jums tiks dots Humira.

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

Humira var palēnināt iekaisīgās slimības izraisīto locītavu bojājumu progresēšanu un palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Jūsu ārsts nolems, vai Humira ir lietojams kopā ar metotreksātu vai bez tā.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa

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

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem no 12 līdz 17 gadu vecumam.

Humira var samazināt slimības radīto mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas reakcijas uz tām, Jums dos Humira.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- Krona slimību pieaugušajiem un
- Krona slimību 6-17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Vispirms Jums var dot citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Humira.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Humira lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu 6-17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Humira.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Humira tiek lietots, lai ārstētu:

- pieaugušos, kam ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- vismaz divus gadus vecus bērnus, kam ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Humira samazina šo iekaisumu. Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Humira.

2. Kas Jums jāzina pirms Humira lietošanas

Nelietojiet Humira šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī aktīva tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Humira lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Humira lietošanas. Ja šaubāties, lūdz, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Humira. Šis risks var palielināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, un tās var būt, piemēram:
 - tuberkuloze,
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
 - smaga asins infekcija (sepsē).

Šīs infekcijas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

- Informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.
- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Humira lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Humira terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas

pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai problēmas ar zobiem, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

Tuberkuloze

- Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Humira.
 - Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Humira, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Humira pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sījājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**.
 - Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku tuberkulozes terapiju.
 - Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV.
 - Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Humira var vīrusu atkal padarīt aktīvu.
 - Dažos retos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiska operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Humira. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Humira lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Humira.
- Konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkuru vakcīnu.
- Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Humira sākšanas.
- Ja Jūs esat saņēmusi Humira grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Humira devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Humira, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Humira, ārstam stingri jāuzrauga Jūsu sirds mazspēja. Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jums ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja Jums parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts lems, vai Jūs drīkstat saņemt Humira.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums attīstās nepārejošs drudzis vai sīki zilumi, viegli sākas asiņošana vai ja ir izteikti bāla āda, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši Humira vai citus TNF-blokatorus.
 - Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, risks saslimt ar limfomu (vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozī (vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) var būt lielāks par vidējo.
 - Ja lietojat Humira, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Humira, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Humira.
 - Pacientiem, kuri lietojuši Humira, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošie bojājumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspiež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

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

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Humira lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Retos gadījumos ārstēšana ar Humira var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Humira

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

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūs nedrīkstat lietot Humira kopā ar zālēm, kas satur šādas aktīvās vielas:

- anakirna,
- abatacepts.

Humira var lietot vienlaikus ar

- metotreksātu,
- zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem),
- steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Humira.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Humira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas Humira, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Humira nesaņēma.
- Humira drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Humira 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 Humira.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Humira satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Humira

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

Humira ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts Jums var parakstīt citu Humira stiprumu.

Reimatoīdais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā Humira lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts nolēmis, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Humira. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Humira nesaņemat metotreksātu, Jūsu ārsts var nolemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg Humira vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot nedēļu pēc pirmās devas lietošanas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg deva (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā to norādījis Jūsu ārsts.	Ieteicams skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
Pusaudži no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas.	Ja, lietojot 40 mg Humira katru otro nedēļu, Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Ieteicams skartās vietas katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Humira devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot nedēļu pēc pirmās devas.	Kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, var turpināt lietot Humira lietošanas laikā. Humira var lietot arī bez citām zālēm.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver mazāk par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver vismaz 30 kg.	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 80 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Humira ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

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

Detalizēti norādījumi par Humira injicēšanu sniegti 7. punktā „Humira injicēšana”

Ja esat lietojis Humira vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Humira biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Humira

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

Ja pārtraucat lietot Humira

Lēmumu par Humira lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Humira injekcijas.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;

- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

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

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

Minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas Humira lietošanas gadījumā:

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

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

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (reibonis vai griešanās sajūta);

- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma;
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- zemādas asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska;
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu 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;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija;
- insults;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirds darbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirds darbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielās artērijās sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;

- apgrūtināta rīšana;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- 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, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirds darbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām Humira lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Humira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

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

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Humira satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Humira pildspalvveida pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Humira 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir sterila 80 mg adalimumaba šķīduma veidā, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīduma.

Humira pildspalvveida pilnšļirce ir vienreiz lietojama pelēka un plūmju krāsas pildspalvveida ierīce, kas satur stikla šļirci ar Humira. Ir divi uzgaļi – viens pelēks, apzīmēts ar “1”, un otrs plūmju krāsas, apzīmēts ar “2”. Katrā pildspalvveida ierīces pusē ir lodziņš, caur kuru Jūs varat redzēt Humira šķīdumu šļirces iekšpusē.

Humira pildspalvveida pilnšļirce ir pieejama iepakojumos, kas satur:

- 1 pildspalvveida pilnšļirci lietošanai pacientiem un 2 spirta salvetes (1 rezerves);
- 3 pildspalvveida pilnšļirces lietošanai pacientiem un 4 spirta salvetes (1 rezerves).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Humira var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

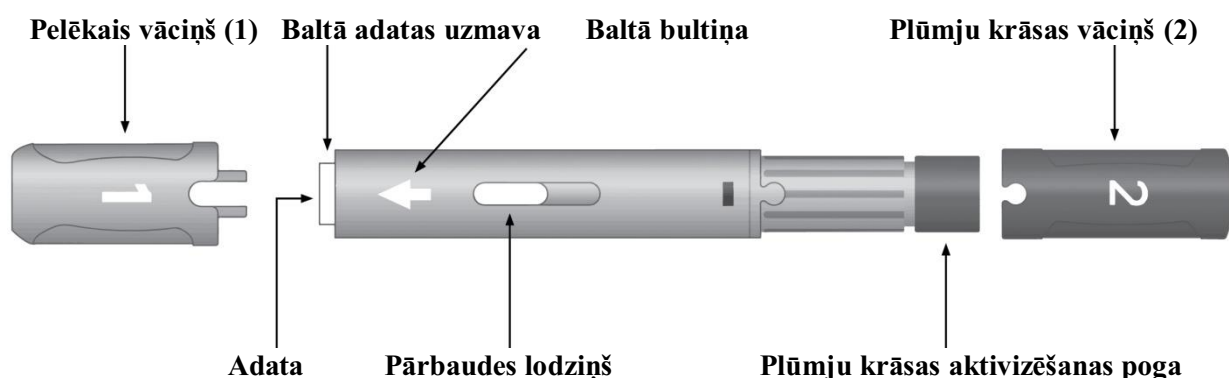
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Humira injicēšana

- Turpmāk sniegtie norādījumi skaidro, kā ar pildspalvveida pilnšļirci sev veikt Humira zemādas injekciju. Vispirms rūpīgi izlasiet norādījumus un tad izpildiet tos soli pa solim.
- Ārsts, medmāsa vai farmaceits izskaidros Jums, kā pašam sev veikt injekciju.
- Nemēģiniet sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavoties injekcijai un to veikt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat sev veikt pats vai to var veikt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pildspalvveida pilnšļirci lietojiet tikai vienai injekcijai.

Humira pildspalvveida pilnšļirce



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci un piezvaniet savam ārstam vai farmaceitam, ja:

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai ja tajā ir pārsļas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš (pēc apzīmējuma “EXP”);
- šķidrums ir bijis sasaldēts vai atstāts tiešos saules staros;
- pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.

Noņemiet vāciņus tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiēt Humira bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

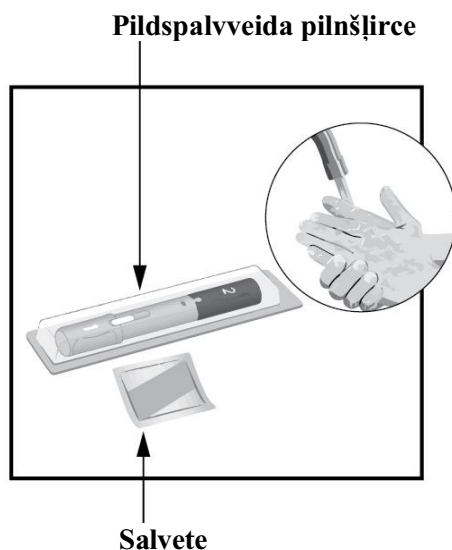
1. SOLIS

Izņemiet Humira no ledusskapja.

Pirms injicēšanas atstājiēt Humira istabas temperatūrā uz **15–30 minūtēm**.

- Laikā, kad ļaujat Humira sasniegt istabas temperatūru, **nenovēmiēt** pelēko vai plūmju krāsas vāciņu.
- **Nesildiet** Humira nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.

2. SOLIS



Pārbaudiet derīguma termiņu (pēc apzīmējuma “EXP”). **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (norādīts pēc apzīmējuma “EXP”).

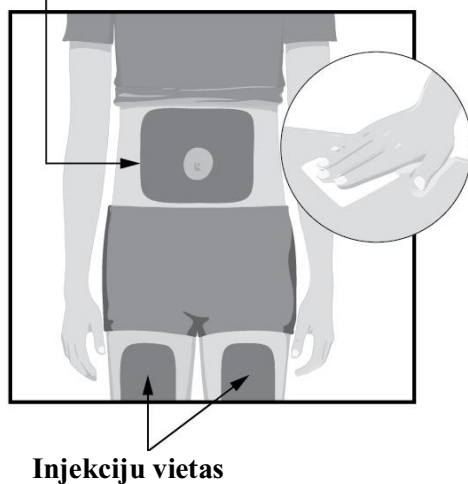
Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet:

- vienu vienreiz lietojamo pildspalvveida pilnšļirci; un
- vienu spirta salveti.

Nomazgājiet un noslaukiet rokas.

3. SOLIS

Injekciju vietas



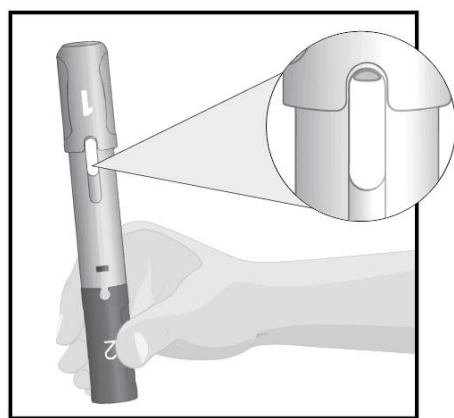
Izvēlieties injekcijas vietu:

- augšstilba priekšdaļā vai
- vēdera sienā, vismaz 5 cm no nabas
- vismaz 3 cm attālumā no pēdējās injekcijas vietas

Ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.

- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- **Neinjicējiet** ādas vietās, kas ir iekaisušas, ar zilumiem, apsārtušas, sacietējušas, sarētojušas, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.

4. SOLIS



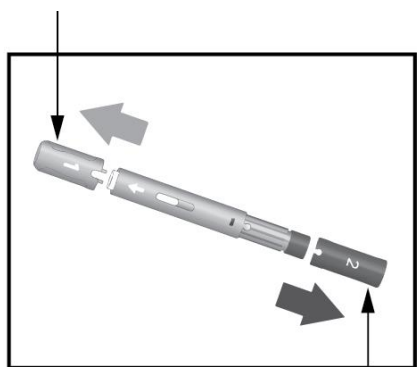
Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar pelēko vāciņu (1) uz augšu.

Ieskatieties pārbaudes lodziņā.

- Ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki burbulīši, tas ir normāli.
- Pārliecinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir tikusi nomesta vai salauzta.

5. SOLIS

1. vāciņš



2. vāciņš

Taisnā virzienā noņemiet pelēko vāciņu (1). Vāciņu izmetiet. **Nelieciet** to atpakaļ.

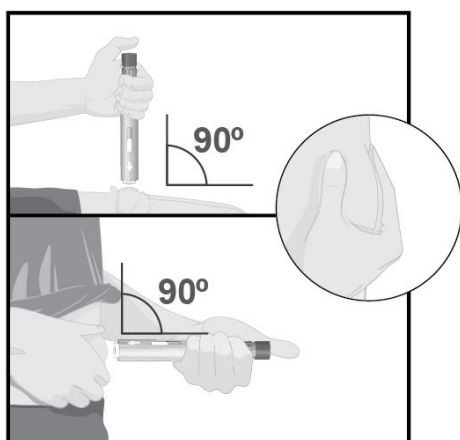
- Pārbaudiet, vai kopā ar vāciņu ir noņemts mazais melnais adatas aizsargs
- Ja no adatas ir izplūduši daži šķidruma pilieni, tas ir normāli

Taisnā virzienā noņemiet plūmju krāsas vāciņu (2). Vāciņu izmetiet. **Nelieciet** to atpakaļ.

Tagad pildspalvveida pilnšļirci ir gatava lietošanai.

Pagriežiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai baltā bultiņa būtu pavērsta pret injekcijas vietu.

6. SOLIS



Ar otras rokas pirkstiem saspiediet ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos pacēlums, un turiet to stingri satvertu līdz injekcijas beigām.

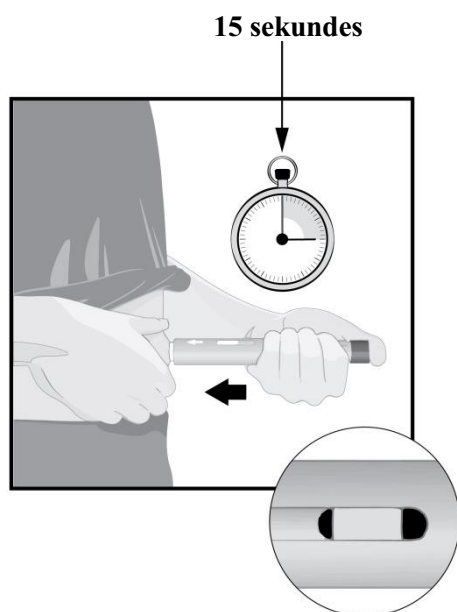
Pavērsiet balto bultiņu pret injekcijas vietu (augšstilbu vai vēdera sienu).

Novietojiet balto adatas uzdevu taisnā (**90°**) leņķī pret injekcijas vietu.

Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai būtu redzams pārbaudes lodziņš.

Nespiediet plūmju krāsas aktivizēšanas pogu, pirms esat gatavs injicēt zāles.

7. SOLIS



Turiet pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu pie injekcijas vietas pirms injekcijas uzsākšanas.

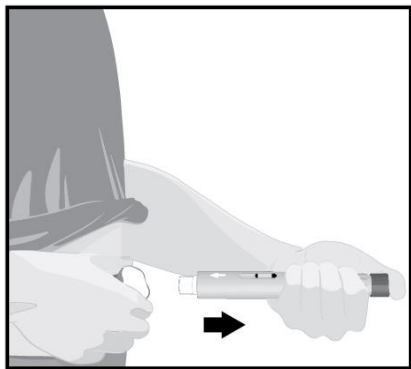
Turpiniet spiest, lai nepieļautu pilnšļirces atraušanos no ādas injekcijas laikā.

Piespiediet plūmju krāsas aktivizēšanas pogu un lēni noskaitiet **15 sekundes**.

- Skaļš **klikšķis** informēs, ka ir uzsākta injekcija.
- **Turpiniet turēt** pildspalvveida pilnšļirci **stingri piespiestu pie** injekcijas vietas līdz injekcijas beigām.

Injekcija ir pabeigta, kad vairs nekustas dzeltenais indikators.

8. SOLIS



Kad injekcija ir pabeigta, lēni izvelciet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Baltā adatas uzmaņa nosegs adatas galu.

- Neliels daudzums šķidruma injekcijas vietā ir normāla parādība.

Ja injekcijas vietā ir vairāk nekā daži šķidruma pilieni, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.

9. SOLIS

Izlietoto pildspalvveida pilnšļirci izmetiet īpašā iznīcināšanas traukā, kā to norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** pārstrādāt vai izmest sadzīves atkritumos.
- Pildspalvveida pilnšļirci un īpašo iznīcināšanas trauku **vienmēr** uzglabājiņiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Vāciņus, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.