

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Zāles satur 20,0 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)  
Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Imraldi kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad atbildes reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, tostarp metotreksātu, bijusi nepietiekama;
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Imraldi var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

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

Juvenīls idiopātisks artrīts

*Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts*

Imraldi 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). Imraldi 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 adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

Imraldi 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)*

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

##### *Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma*

Imraldi 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 nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai pacienti tos nepanes.

#### Psoriātiskais artrīts

Imraldi indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma zāļu terapiju nav bijusi pietiekama.

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

#### Psoriāze

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

#### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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.

### Čūlainais kolīts

Imraldi ir indicēts vidēji smaga līdz smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu 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

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

### Uveīts

Imraldi 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

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

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

### Devas

#### *Reimatoīdais artrīts*

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

Ārstēšanas laikā ar Imraldi 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 Imraldi 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.

#### Devas pārtraukšana

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

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

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

Ieteicamā Imraldi deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un pacientiem ar 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Ieteicamā Imraldi 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 Imraldi var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Imraldi ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu apstrādi ar vietēji lietojamu antiseptisku mazgājamo līdzekli.

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

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Imraldi 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).

### *Krona slimība*

Ieteicamā Imraldi 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 daudz ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas veidā 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 Imraldi lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Imraldi 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 Imraldi katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

### *Čūlainais kolīts*

Ieteicamā Imraldi 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 (ievadot kā 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 Imraldi katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

### *Uveīts*

Ieteicamā Imraldi 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 Imraldi monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Imraldi 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 Imraldi terapijas uzsākšanas.

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

## Īpašas populācijas

### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Nieru un/vai aknu darbības traucējumi*

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

### *Pediātriskā populācija*

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.

### Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Imraldi katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **1. tabula. Imraldi devas pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
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.

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

### Ar entezītu saistīts artrīts

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

#### **2. tabula. Imraldi deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts**

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

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

### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

### 3. tabula. Imraldi deva bērniem ar perēkļainu psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
15 kg līdz < 30 kg	Sācumdeva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas nosākumdevas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sācumdeva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas no sācumdevas ievadīšanas.

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

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

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

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

*Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)*

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

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

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Imraldi lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

#### Krona slimība bērniem

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



#### 4. tabula. Imraldi deva bērniem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā</li> </ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li> </ul>	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li> </ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā</li> </ul>	40 mg katru otro nedēļu

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

- < 40 kg – 20 mg ik pēc nedēļas
- ≥ 40 kg – pa 40 mg ik pēc nedēļas vai 80 mg katru otro nedēļu

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

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

#### Čūlainais kolīts bērniem

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

#### 5. tabula. Imraldi deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un</li> <li>• 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)</li> </ul>	• 40 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg 0. nedēļā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un</li> <li>• 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)</li> </ul>	• 80 mg katru otro nedēļu

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

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

Imraldi 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

Imraldi zāļu formas.

*Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts*

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā šīs indikācijas gadījumā - ankilozējošs spondilīts un psoriātisks artrīts.

*Uveīts bērniem*

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Imraldi ievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par adalimumaba lietošanu terapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

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

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

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

#### Lietošanas veids

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

40 mg pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir arī pieejamas pacientiem, kuriem jāievada pilna 40 mg deva.

#### 4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Izsekojamība

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

## Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var palielināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Imraldi, 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 Imraldi 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 Imraldi terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Oportūnistiskas infekcijas*).

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

### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai 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 adalimumabu. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, 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). Ir ieteicams šo testu veikšanu un rezultātus atzīmēt 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, Imraldi terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Imraldi lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes

pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

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

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

### *Citas oportūnistiskas infekcijas*

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

Pacientiem, kuriem parādās tādi simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Imraldi 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 adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi 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 Imraldi, 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, Imraldi lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

### Neiroloģiski notikumi

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

### Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Imraldi

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

### Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un 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. Pēcregistrācijas 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 apgrūtināta riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcregistrācijas 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.

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

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

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstenzīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Imraldi un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merķeļa (*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. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, Imraldi lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Imraldi 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 adalimumabu.

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

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, 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 adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Imraldi jālieto uzmanīgi. Imraldi ir kontraindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Imraldi jāpārtrauc.

## Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Imraldi var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Imraldi rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Imraldi 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 adalimumabu, ir neliela.

Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba garais eliminācijas pusperiods. Operētie pacienti, kuri saņem Imraldi, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastikas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir neliela.

#### Tievo zarnu nosprostojums

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

#### Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7 %), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5 %). 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

##### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst saņemt šīs zāles.

##### *Nātrijs*

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

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

Imraldi 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 vajadzētu apsvērt atbilstošas kontracepcijas metodes lietošanu, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Imraldi 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 slimnieceīm un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,31; 95% TI 0,38-4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,14; 95% TI 0,31-4,16). Koriģēta izredžu attiecība (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45-2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju - spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportunistisku infekciju - sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

TNF $\alpha$  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 vakcīna) 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 adalimumabu var lietot barošanas ar krūti periodā.

#### Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Imraldi var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 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 adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.



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

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*). Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par 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.

#### *Pediātriskā populācija*

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

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. Orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) ailē pievienota zvaigznīte (\*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

**7. tabula**  
**Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimoniya, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un <i>herpes</i> vīrusa izraisīta pneimoniya)
	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 fascīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidioidomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts <sup>1)</sup>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma <sup>1)</sup> , Merķeļa šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) <sup>1)</sup> , 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	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
traucējumi*	Retāk	Sarkoidoze <sup>1)</sup> , vaskulīts
	Reti	Anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, izmainīts 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 <sup>1)</sup> , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) <sup>1)</sup>
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts <sup>1)</sup> , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija <sup>1)</sup> , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras dobumā <sup>1)</sup>
	Reti	Plaušu fibroze <sup>1)</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup> , autoimūns hepatīts <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Aknu mazspēja <sup>1)</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantārā pustulozā psoriāze) <sup>1)</sup> , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija <sup>1)</sup> , nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> <sup>1)</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> , angioedēma <sup>1)</sup> , ādas vaskulīts <sup>1)</sup> , lihenoida ādas reakcija <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
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 krūšu kurvī, tūska, pireksija <sup>1)</sup>
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
		pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultpavediena DNS antivielas), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums <sup>2)</sup>
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzīšanas traucējumi

\* Sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

\*\* Tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

<sup>1)</sup> Ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveīts

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

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

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

#### *Infekcijas*

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

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

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu 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, kokciidiodomikoze, pneimocista, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc

ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpaušmi.

### *Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi*

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

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

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

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo jaunveidojumu rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. 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 adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvām salīdzinājuma zālēm ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antiviēlu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

## *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka ļaundabīgo audzēju un nopietno infekciju blakusparādību sastopamība tika konstatēta ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/ 6-merkaptopurīna

kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas aptuveni 15 reizes pārsniedza ieteikto devu.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF $\alpha$  ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Reimatoīdais artrīts*

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi



kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I tika vērtēti 271 pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija  $\geq 18$  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 adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

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

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

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

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

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

#### ACR atbildes reakcija

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

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

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

<sup>a</sup> RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts

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

- Nav attiecināms

RA pētījumos I – IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) 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 adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 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 adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu

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

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

#### Radiogrāfiskās izmaiņas

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

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

<sup>a</sup> Metotreksāts.

<sup>b</sup> 95 % ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

<sup>c</sup> Pamatots ar kategoriju analīzi.

<sup>d</sup> Locītavas 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)	Adalimumabs N = 274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs/MTX N = 268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtība <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>	p vērtība <sup>c</sup>
<b>Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits</b>	5,7 (4,2- 7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Eroziju skalas punktu skaits</b>	3,7 (2,7- 4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN punktu skaits</b>	2,0 (1,2- 2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās 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 adalimumaba 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 adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

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

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

#### Aksiāls spondiloartrīts

##### Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, 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 adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti ( $n = 215$ , 54,7 %), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nerasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu, 40 mg, katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultaklājās statistikas analizēs nav atbildes reakcijas.

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

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

Atbildes reakcija	Placebo N = 107	Adalimumabs N = 208
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 50		
2. nedēļa	4 %	20 %***
12. nedēļa	16 %	45 %***
24. nedēļa	15 %	42 %***

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

<sup>a</sup> Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā.

<sup>b</sup> Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

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

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā SA pētījumā II 82 pieauguši pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

#### Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

#### Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba lietošanu pa 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, 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 adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kam bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz  $\geq 1$  NPL vai to nepanesība vai kontraindikācijas.

Sākotnēji 33 (18 %) pacienti vienlaicīgi tika ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79 %) pacienti - ar NPL. Dubultmaskētam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti subkutāni vēl pat 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

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

<sup>a</sup> ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.

<sup>b</sup> Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

<sup>c</sup> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

<sup>d</sup> Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

<sup>e</sup> N = 91 placebo un N = 87 adalimumabs.

<sup>f</sup> Augstas jutības C-reaktīvais proteīns (mg/l).

<sup>g</sup> N = 73 placebo un N = 70 adalimumabs.

<sup>h</sup> Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

<sup>i</sup> N = 84 placebo un adalimumabs.

<sup>j</sup> N = 82 placebo un N = 85 adalimumabs.

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

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

#### Iekaisuma inhibīcija

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

#### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

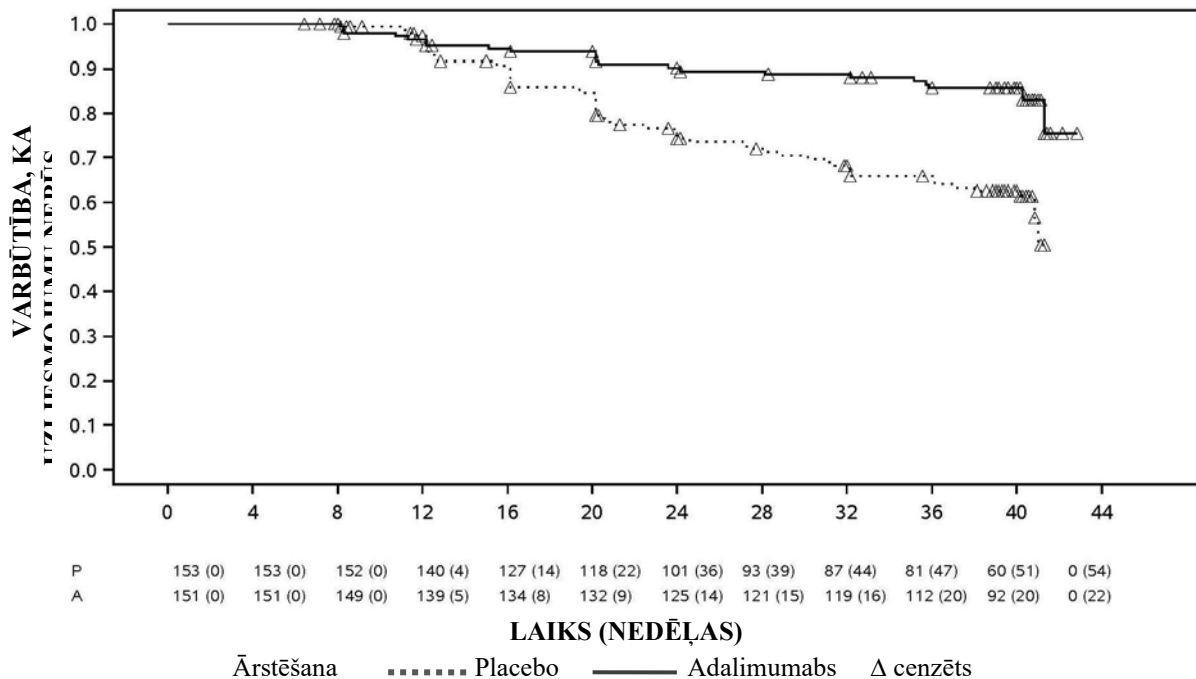
#### Pētījums nr-axSpA II

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

periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījums kopā ilga 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumaba 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais daudzums, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS  $\geq 2,1$  divās secīgās vizītēs ar četrus nedēļu starplaiku. To pacientu īpatsvars, kuriem dubultmaskētā perioda laikā nebija slimības uzliesmojuma, adalimumaba grupā bija lielāks nekā placebo lietotājiem (70,4%, salīdzinot ar 47,1%;  $p < 0,001$ ) (1. attēls).

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



Piezīme: P = Placebo (riskā personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = adalimumabs (riskā personu skaits (ar uzliesmojumu)).

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

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



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

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

<sup>a</sup> Starptautiskās spondilozīta biedrības kritēriju vērtējums.

<sup>b</sup> Sākumstāvoklis ir definēts kā sākumstāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

<sup>c</sup> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

<sup>d</sup> 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 adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

#### *Psoriātiskais artrīts*

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

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

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

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

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

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

- Nav piemērojams.

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

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstas locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika

izmantota modificēta Kopējā *Sharp* skala (mTSS - *modified Total Sharp Score*), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t. i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, mazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā + SN) pārmaiņas 0,8 + 2,5 placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

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

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

### *Psoriāze*

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ( $\geq 10$  % BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI)  $\geq 12$  vai  $\geq 10$ ), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73 % Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 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 adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās  $\geq$  PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ĀVN punktu skaits bija no “vidēji smaga” (53 % iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41 %) un “ļoti smagam” (6 %).

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

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

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

**16. tabula**  
**Ps pētījums I (REVEAL) Efektivitātes rezultāti 16. nedēļā**

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

<sup>a</sup> Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra.

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumabs 40 mg</b> <b>katru 2. nedēļu</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>ĀVN: tīrais/minimālais</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklāta 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 %.

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 14. nedēļā.

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

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas, kam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ( $BSA \geq 10\%$  (60 % pacientu) un  $BSA < 10\%$  un  $\geq 5\%$  (40 % pacientu)).

**18. tabula**  
**Ps 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	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumaba lietošanas 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 saslimšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma

mezgliem.

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

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Vidējais adalimumaba lietošanas ilgums visām populācijām 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 nosusināšana tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50 % bez abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās salīdzinot ar 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 adalimumabu, 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 adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimības uzliesmojuma risks.

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

	HS Study I		HS Study II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<b><i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīnisko atbildi (<i>HiSCR</i>)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
<b>≥ 30% Ādas sāpju samazināšanās<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\*  $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , adalimumabs pret placebo.

<sup>a</sup> Starp visiem randomizētiem pacientiem.

<sup>b</sup> Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu  $\geq 3$ , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissāpīgākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties.

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu, nozīmīgi samazināja abscesa pasliktināšanās un fistulu nosusināšanas risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar grupu,

kurā lietoja adalimumabu, bija aptuveni divreiz vairāk to pacientu īpatsvars kuriem pasliktinājās abscess (attiecīgi 23,0 %, salīdzinot ar 11,4 %) un fistulu nosusināšana (attiecīgi 30,0 %, salīdzinot ar 13,9 %).

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 adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu salīdzinot ar tiem kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai, vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 20. tabulā).

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

	<b>Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 70</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N = 70</b>
<b>24. nedēļa</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>36. nedēļa</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu

<sup>b</sup> Pacienti, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai bez uzlabojumiem, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 % un pēc 96. nedēļām – 65,1 %. Lietojot adalimumabu 40 mg reizi nedēļā ilgāk – 96 nedēļas, jauna drošuma atradne netika konstatēta.

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

### *Krona slimība*

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

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

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti 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  $\geq 70$ ) 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 21. tabulā.

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

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

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem adalimumabam un placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

CD pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48 % iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

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

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru 2. nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
<b>26. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju $\geq 90$ dienas <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>56. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju $\geq 90$ dienas <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

\*\*  $p < 0,02$  adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

<sup>a</sup> No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav 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 randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski ticama slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CD pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

### Čūlainais kolīts

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

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

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

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

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



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

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu</b>
<b>52. nedēļa</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klīniskā atbilde	18 %	30 %*
Klīniska remisija	9 %	17 %*
Gļotādas atveseļošanās	15 %	25 %*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
<b>8. nedēļa un 52. nedēļa</b>		
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 ≥ 30 %, un rektālās asiņošanas apakšrezultāta [*rectal bleeding subscore* - RBS] samazinājums ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

\* p < 0,05 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

\*\* p < 0,001 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

<sup>a</sup> 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 randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 80 mg ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu 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 adalimumabs bija pieejams.

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

Analīze terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA <sup>a</sup>	TI 95 % RA <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I</b>						
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
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II</b>						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

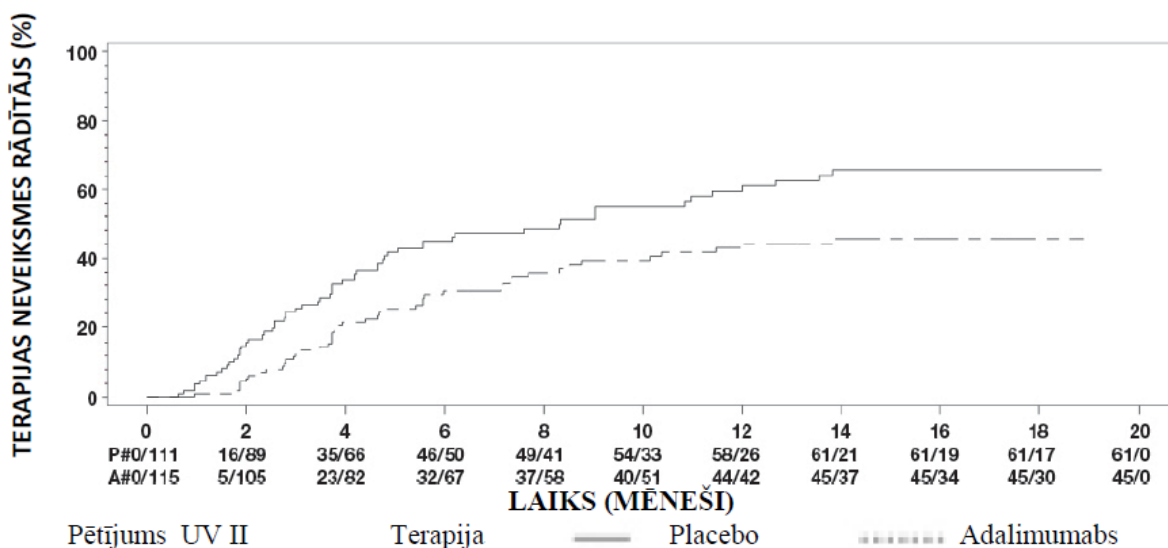
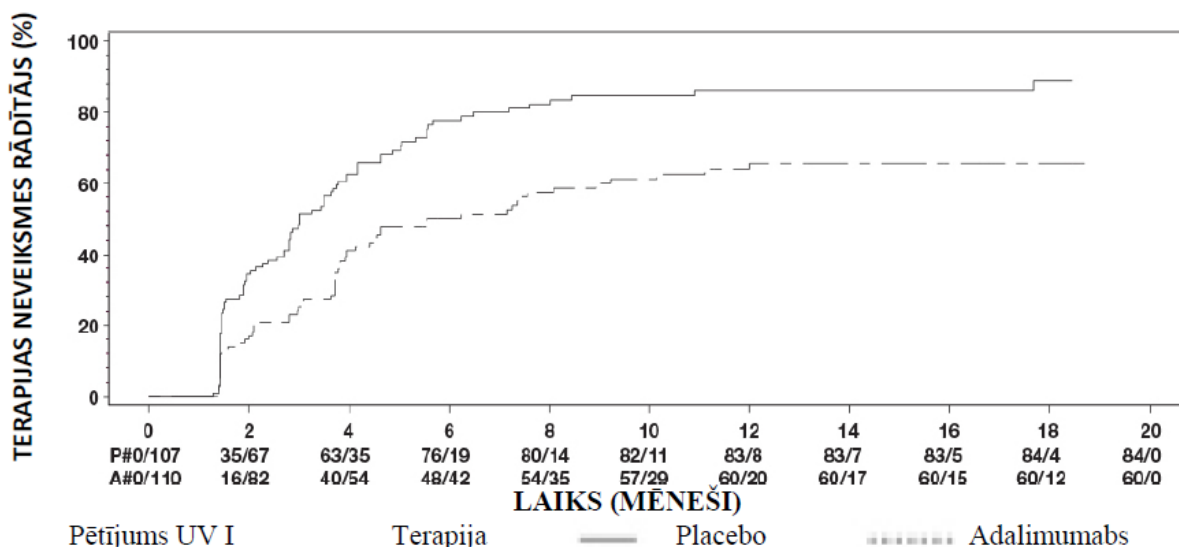
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

<sup>a</sup> Adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

<sup>b</sup> Divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

<sup>c</sup> 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)**



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

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

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētajos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74 %) sasniedza 78 nedēļas ilgu 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, ar 18 % pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8 % pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

## Dzīves kvalitāte

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

## Imūngenitāte

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

## Pediātriskā populācija

### *Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)*

### *Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)*

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

### pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās – ārstētie ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas 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/m<sup>2</sup> vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

### 25. tabula

#### Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē

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

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediātrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti randomizēšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  no 6 Pediātriskā ACR pamatkritērijos,  $\geq 2$  aktīvas locītavas un uzlabošanās par  $> 30$  % ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātā pagarinājuma fāzē.

**26. tabula**  
**Pediatriskās ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā**

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

<sup>a</sup> Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

<sup>b</sup> p = 0,015.

<sup>c</sup> p = 0,031.

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

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

#### pJIA-II

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

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

#### Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumaba maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar

vidējo procentuālo samazinājumu -62,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanu, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas.

#### *Perēkļainā psoriāze bērniem*

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

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

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

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. nedēļu N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
<b><math>\bar{A}VN</math>: tīrais/minimālais<sup>c</sup></b>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotreksāts.

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i.,  $\bar{A}VN$  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  $\bar{A}VN$  skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6 % gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

#### *Hidradenitis suppurativa pusaudžiem*

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

#### *Krona slimība bērniem*

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (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 28. tabulā.

**28. tabula**  
**Balstterapijas shēma**

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

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**  
**Pediatrikais KS pētījums**  
**PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

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

	<b>Standarta deva 40/20 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>Maza deva 20/10 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>p vērtība<sup>1</sup></b>
<b>Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistulas remisija<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam

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

<sup>3</sup> Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk

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

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

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

#### *Čūlainais kolīts bērniem*

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

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

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



analīzē.

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

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

#### *Efektivitātes rezultāti*

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija pēc DMI (definēta kā  $DMI \leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 8. nedēļā un klīniskā remisija pēc pilnā Meijo indeksa (PMI) (definēta kā Meijo indekss  $\leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 52. nedēļā pacientiem, kam 8. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI. 8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 31. tabulā.

**31. tabula.**  
**Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā**

	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b, c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
Klīniskā remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
<sup>a</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
<sup>b</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
<sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumaba 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.		
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.		

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

**32. tabula.  
Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā**

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

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

<sup>b</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

<sup>c</sup> 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 nerasniegušiem.

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par  $\geq 20$  punktiem 192 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**

	<b>8. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b,c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
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 %)
	<b>52. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>d</sup> maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31</b>	<b>Adalimumabs<sup>e</sup> maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31</b>
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 %)
<sup>a</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>b</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>d</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu <sup>e</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem. 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

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

#### Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli; to noteica pēc IMPACT III un aprūpētājam paredzētās Darba ražīguma un aktivitātes apgrūtinājuma (*Work Productivity and Activity Impairment – WPAI*) anketu rezultātiem. Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, un pacientiem, kas saņēma lielu balstdevu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

#### Uveīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā 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

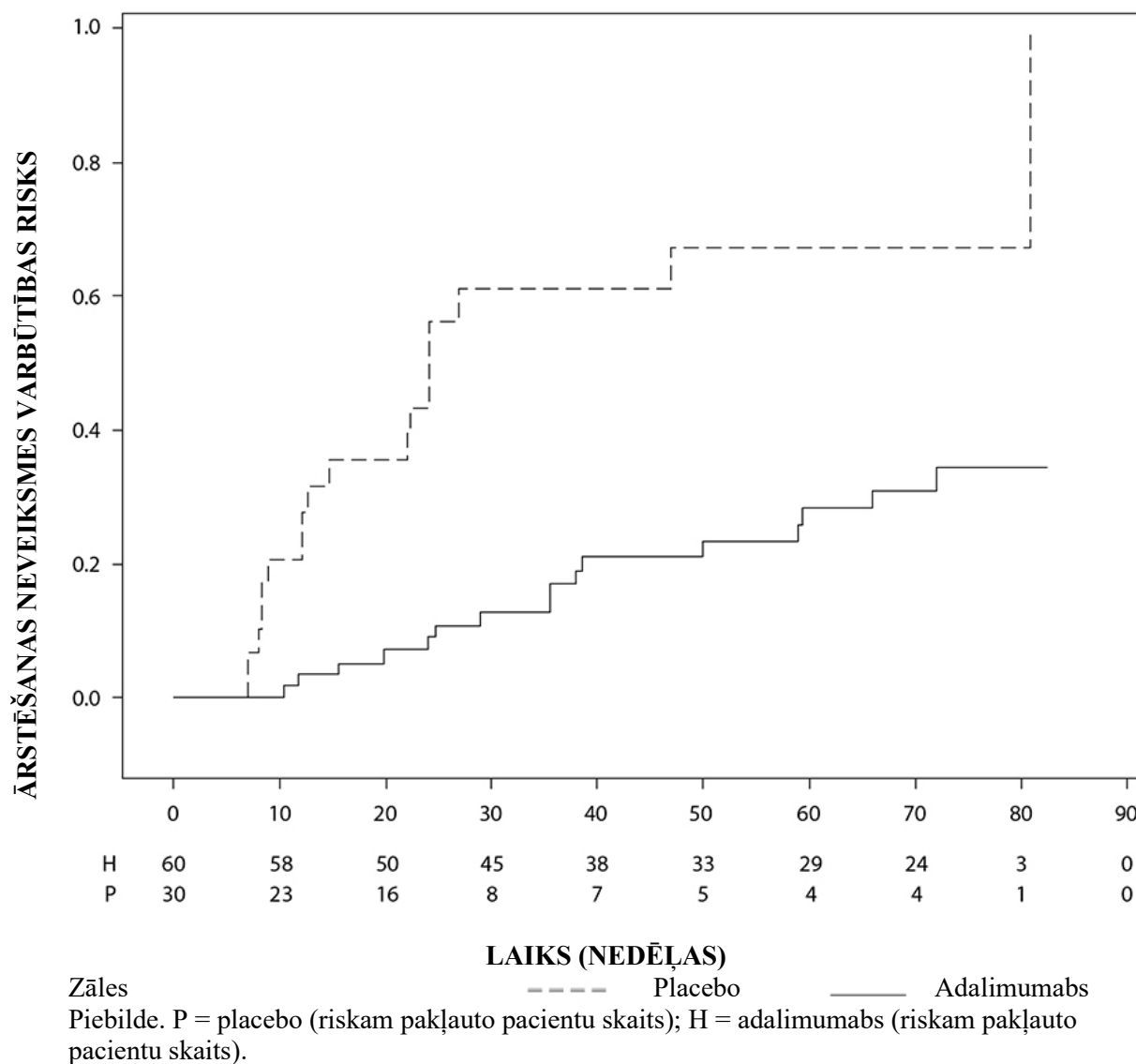
≥ 30 kg).

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 saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95 % TI: 0,12, 0,49]).

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



## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64 %. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~ 40 mg) devas ievadīšanas klirens 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 pediatrikajiem 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 adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, 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 adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija

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

Bērnu vecuma pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi 2 nedēļās), vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 nedēļās), 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 adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 µg/ml.

Pēc 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu 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 farmakokinētiko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar enteziņu 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 šķīstamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija ( $EC_{50}$ ), bija 3 µg/ml (95% TI 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta

kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC<sub>50</sub> bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

### Eliminācija

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

### Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta 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**

Nātrija citrāts  
Citronskābes monohidrāts  
Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Sorbīts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

42 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Imraldi pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 28 dienām, nepārsniedzot

maksimālo 25 °C temperatūru. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 28 dienu laikā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,8 ml šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargvāciņu, gumijas virzuli (hlorbutils), virzuļa kātu, drošu korpusu un pirkstu atbalsta plāksnīti lietošanai pacientam.

Iepakojums ar:

- 1 pilnšļirci un 2 spirta salvetēm
- 2 pilnšļircēs, katra ar 1 spirta salveti
- 4 pilnšļircēs, katra ar 1 spirta salveti
- 6 pilnšļircēs, katra ar 1 spirta salveti

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,8 ml šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida injektorā, kas satur pilnšļirci lietošanai pacientam. Šļirce pildspalvveida injektora iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsējošā tērauda adata, cietas adatas aizsargvāciņš un gumijas virzulis (hlorbutils).

Iepakojumi ar:

- 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 spirta salvetēm
- 2 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti
- 4 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti
- 6 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/17/1216/001  
EU/1/17/1216/002  
EU/1/17/1216/003  
EU/1/17/1216/004

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē



EU/1/17/1216/005  
EU/1/17/1216/006  
EU/1/17/1216/007  
EU/1/17/1216/008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg/0.8 ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Zāles satur 20,0 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Juvenīls idiopātisks artrīts

##### *Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts*

Imraldi 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). Imraldi 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 adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

##### *Ar entezītu saistīts artrīts*

Imraldi 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

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

#### Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (HS)

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

#### Krona slimība bērniem

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

#### Čūlainais kolīts bērniem

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

#### Uveīts bērniem

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

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

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

#### Devas

##### *Pediatriskā populācija*

##### *Juvenīls idiopātisks artrīts*

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Imraldi katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **1. tabula Imraldi devas pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
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.

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

### Ar entezītu saistīts artrīts

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

#### **2. tabula Imraldi deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts**

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

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

### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

#### **3. tabula Imraldi deva bērniem ar perēkļainu psoriāzi**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
15 kg līdz < 30 kg	Sācumdeva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas no sācumdevas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sācumdeva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas no sācumdevas ievadīšanas.

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

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

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

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

### Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti.

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

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

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Imraldi lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

#### Krona slimība bērniem

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

**4. tabula Imraldi deva bērniem ar Krona slimību**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Indukcijas deva</b>	<b>Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā</li></ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li></ul>	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li></ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā</li></ul>	40 mg katru otro nedēļu

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

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

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

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

#### Čūlainais kolīts bērniem

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

**5. tabula. Imraldi deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Indukcijas deva</b>	<b>Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu*</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un</li> <li>• 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg katru otro nedēļu</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg 0. nedēļā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un</li> <li>• 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg katru otro nedēļu</li> </ul>

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

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

Imraldi 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 Imraldi zāļu formas.

#### Uveīts bērniem

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Imraldi ievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par adalimumaba lietošanu terapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

**6. tabula Imraldi deva bērniem ar uveītu**

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

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

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

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

#### Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

## Lietošanas veids

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

40 mg pildspalvveida pilnšļirce un pilnšļirce ir arī pieejamas pacientiem, kuriem jāievada pilna 40 mg deva.

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

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

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

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

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

#### Infekcijas

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

Ārstēšanu ar Imraldi 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 Imraldi terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Oportūnistiskas infekcijas*).

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

#### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai 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 adalimumabu. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas)

tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, 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). Ir ieteicams šo testu veikšanu un rezultātus atzīmēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegātīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

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

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

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

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

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

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

### *Citas oportūnistiskas infekcijas*

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

Pacientiem, kuriem parādās tādi simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Imraldi 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 adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi 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 Imraldi, 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, Imraldi lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

### Neiroloģiski notikumi

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

### Alerģiskas reakcijas

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

### Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektora 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  $\leq$  18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi parādīja dažādu ļaundabīgu jaunveidojumu daudzveidību, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, izslēgt nevar.

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

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

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstensīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Imraldi un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merķeļa (*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. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, Imraldi lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Imraldi 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 adalimumabu.

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

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, 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 adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc *NYHA* klasifikācijas) Imraldi jālieto uzmanīgi. Imraldi 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 Imraldi jāpārtrauc.

## Autoimūni procesi

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

## Kirurģiskas operācijas

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

## Tievo zarnu nosprostojums

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

## Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7 %), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5 %). 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

### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā flakonā. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst saņemt šīs zāles.

### *Nātrijs*

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

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

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

Imraldi 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 vajadzētu apsvērt atbilstošas kontracepcijas metodes lietošanu, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Imraldi devas lietošanas.

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

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 $\alpha$  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 vakcīna) 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 adalimumabu var lietot barošanas ar krūti periodā.

### Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Imraldi var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 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 adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*). Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par 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.

##### *Pediātriskā populācija*

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

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta

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

**7. tabula**  
**Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un <i>herpes</i> vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	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 fascīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidioidomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts <sup>1)</sup>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma <sup>1)</sup> , Merķeļa šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) <sup>1)</sup> , 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

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze <sup>1)</sup> , vaskulīts
	Reti	Anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, izmainīts 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 <sup>1)</sup> , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) <sup>1)</sup>
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts <sup>1)</sup> , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija <sup>1)</sup> , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras dobumā <sup>1)</sup>
	Reti	Plaušu fibroze <sup>1)</sup>

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija <sup>1)</sup>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holecistiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija <sup>1)</sup> , autoimūns hepatīts <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Aknu mazspēja <sup>1)</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantārā pustulozā psoriāze) <sup>1)</sup> , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopecija <sup>1)</sup> , nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> <sup>1)</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> , angioedēma <sup>1)</sup> , ādas vaskulīts <sup>1)</sup> , lihenoida ādas reakcija <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
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 krūšu kurvī, tūska, pireksija <sup>1)</sup>



Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultpavediena DNS antiviela), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums <sup>2)</sup>
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzīšanas traucējumi

\* Sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

\*\* Tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

<sup>1)</sup> Ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveīts

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

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

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

#### *Infekcijas*

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

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

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu 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, pneimocista, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

#### *Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi*

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

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

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

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo jaunveidojumu rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. 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 adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvām salīdzinājuma zālēm ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam

pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka ļaundabīgo audzēju un nopietno infekciju blakusparādību sastopamība tika konstatēta ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/ 6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas aptuveni 15 reizes pārsniedza ieteikto devu.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF $\alpha$  ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu*

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

RA pētījumā I tika vērtēti 271 pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija  $\geq 18$  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 adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

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

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

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

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

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

#### ACR atbildes reakcija

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

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

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

<sup>a</sup> RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts

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

- Nav attiecināms

RA pētījumos I – IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) 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 adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 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 adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu

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

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

#### Radiogrāfiskās izmaiņas

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

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

<sup>a</sup> Metotreksāts.

<sup>b</sup> 95 % ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

<sup>c</sup> Pamatots ar kategoriju analīzi.

<sup>d</sup> Locītavas 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)	Adalimumabs N = 274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs/MTX N = 268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtība <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>	p vērtība <sup>c</sup>
<b>Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits</b>	5,7 (4,2- 7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Eroziju skalas punktu skaits</b>	3,7 (2,7- 4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN punktu skaits</b>	2,0 (1,2- 2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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



Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās 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 adalimumaba 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 adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

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

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

#### Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

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

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas

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

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

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

**12. tabula**  
**Ps pētījums I (REVEAL) Efektivitātes rezultāti 16. nedēļā**

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

<sup>a</sup> Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumabs 40 mg</b> <b>katru 2. nedēļu</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<b><math>\geq</math> PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>ĀVN: tīrais/minimālais</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātā 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 %.

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 14. nedēļā.

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

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

**14. tabula**  
**Ps 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	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un ≥ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

#### *Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem*

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

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Vidējais adalimumaba lietošanas ilgums visām populācijām bija 762 dienas. Viscour visiem trīs pētījumiem pacienti veica ārēju antiseptisku apstrādi ik dienu.

#### Klīniskā atbilde

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu nosusināšana tika

novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50 % bez abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās salīdzinot ar 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 adalimumabu, sasniedz *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielāks pacientu skaits piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (skatīt 15. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimības uzliesmojuma risks.

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

	HS Study I		HS Study II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīnisko atbildi ( <i>HiSCR</i> ) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30% Ādas sāpju samazināšanās <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\* p < 0,05, \*\*\*p < 0,001, adalimumabs pret placebo.

<sup>a</sup> Starp visiem randomizētiem pacientiem.

<sup>b</sup> Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu ≥ 3, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissāpīgākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties.

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

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 adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu salīdzinot ar tiem kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai, vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 16. tabulu).

**16. tabula**  
**Pacientu īpatsvars<sup>a</sup>, kas sasniedza *HiSCR*<sup>b</sup> pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba katru nedēļu**

	Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 70	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N = 70
<b>24. nedēļa</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>36. nedēļa</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg

katru nedēļu

<sup>b</sup> Pacienti, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai bez uzlabojumiem, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 % un pēc 96. nedēļām – 65,1 %. Lietojot adalimumabu 40 mg reizi nedēļā ilgāk – 96 nedēļas, jauna drošuma atradne netika konstatēta.

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

### *Krona slimība pieaugušajiem*

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

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

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti 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  $\geq 70$ ) 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 17. tabulā.

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

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

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem adalimumabam un placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

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

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

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru 2. nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
<b>26. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju > = 90 dienas <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>56. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti ar bezsteroīdu remisiju > = 90 dienas <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

\*\* p < 0,02 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

<sup>a</sup> No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav 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 randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski ticama slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CD pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

### Uveīts pieaugušajiem

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 80 mg ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu 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 adalimumabs bija pieejams.

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 19. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

Analīze terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA <sup>a</sup>	TI 95 % RA <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I</b>						
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
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II</b>						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

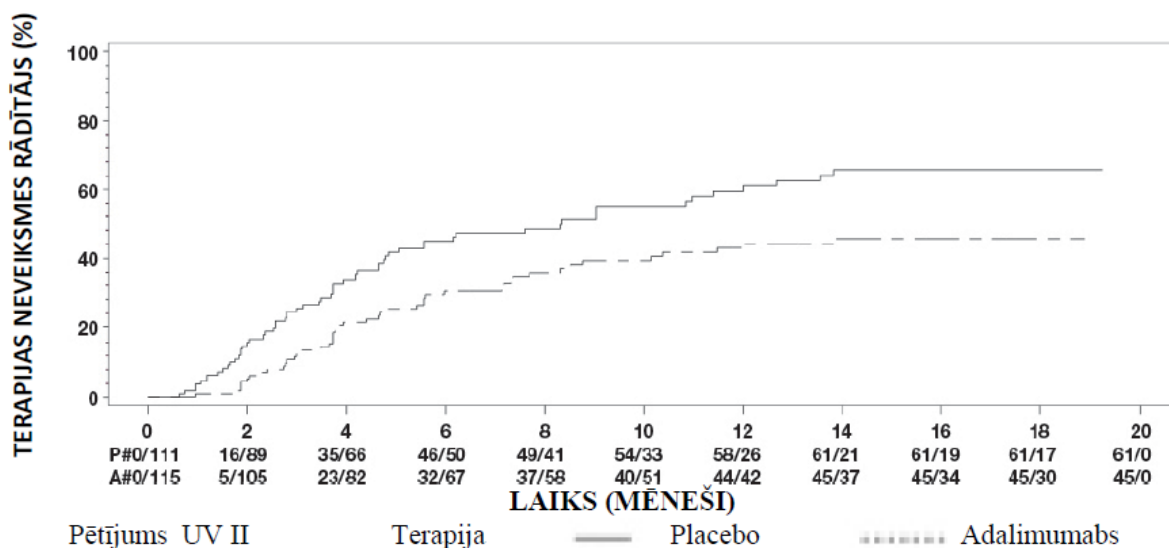
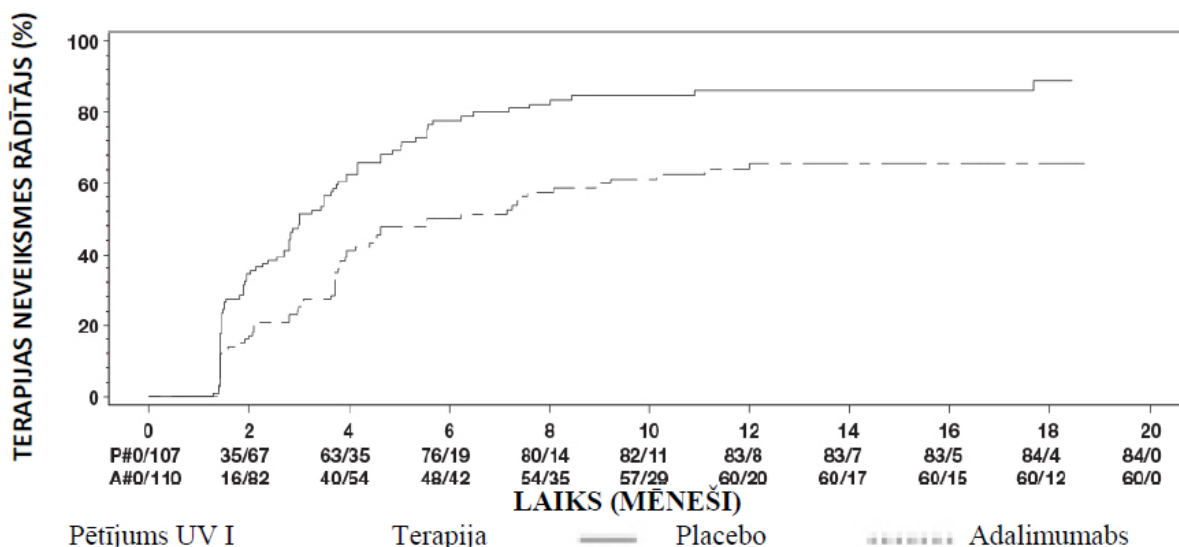
<sup>a</sup> Adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

<sup>b</sup> Divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

<sup>c</sup> 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# = adalimumabs (notikumu skaits/riska personu skaits).

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

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētajos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74 %) sasniedza 78 nedēļas ilgu 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 rezumtātiem, taču iekļauto pacientu skaits samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca, ar 18 % pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8 % pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

### Dzīves kvalitāte

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

### Imūngenitāte

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

### Pediātriskā populācija

#### *Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)*

#### *Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)*

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

#### pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās – ārstētie ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas 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/m<sup>2</sup> vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 20. tabulā.

### **20. tabula**

#### **Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē**

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

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediātrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti randomizēšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  no 6 Pediātriskā ACR pamatkritērijos,  $\geq 2$  aktīvas locītavas un uzlabošanās par  $> 30$  % ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātā pagarinājuma fāzē.

**21. tabula**  
**Pediatriskās ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā**

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

<sup>a</sup> Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

<sup>b</sup> p = 0,015.

<sup>c</sup> p = 0,031.

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

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

#### pJIA-II

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

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

#### Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumaba maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar

vidējo procentuālo samazinājumu -62,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanu, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas.

#### *Perēkļainā psoriāze bērniem*

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

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

**22. tabula.**  
**Perēkļainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. nedēļu N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
<b><math>\bar{A}VN</math>: tīrais/minimālais<sup>c</sup></b>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotreksāts.

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i.,  $\bar{A}VN$  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  $\bar{A}VN$  skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6 % gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

#### *Hidradenitis suppurativa pusaudžiem*

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

#### *Krona slimība bērniem*

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

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

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

**23. tabula**  
**Balstterapijas shēma**

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

**24. tabula**  
**Pediatrikais KS pētījums**  
**PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

**25. tabula**  
**Pediatrikais KS pētījums**  
**Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija**

	<b>Standarta deva 40/20 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>Maza deva 20/10 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>p vērtība<sup>1</sup></b>
<b>Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistulas remisija<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam

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

<sup>3</sup> Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk

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

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

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

#### *Čūlainais kolīts bērniem*

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

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

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

analīzē.

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

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

#### *Efektivitātes rezultāti*

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija pēc DMI (definēta kā  $DMI \leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 8. nedēļā un klīniskā remisija pēc pilnā Meijo indeksa (PMI) (definēta kā Meijo indekss  $\leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 52. nedēļā pacientiem, kam 8. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI. 8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 26. tabulā.

**26. tabula.**  
**Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā**

	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b, c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
Klīniskā remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
<sup>a</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
<sup>b</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
<sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumaba 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.		
1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.		
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.		

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

**27. tabula.  
Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā**

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

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

<sup>b</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

<sup>c</sup> 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 nerasniegušiem.

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par  $\geq 20$  punktiem 192 salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB  $< 10$ ) 8. un 52. nedēļā (28. tabula).



**28. tabula.**  
**Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB**

	<b>8. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b,c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
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 %)
	<b>52. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>d</sup> maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31</b>	<b>Adalimumabs<sup>e</sup> maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31</b>
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 %)
<sup>a</sup> Adalimumbs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>b</sup> Adalimumbs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>d</sup> Adalimumbs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu <sup>e</sup> Adalimumbs 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 adalimumaba ārstēto pacientu, kuri balstterapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju pēc PMI.

#### Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanas 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 (uzlabošanas) 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 (uzlabošanas) salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

#### Uveīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā 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

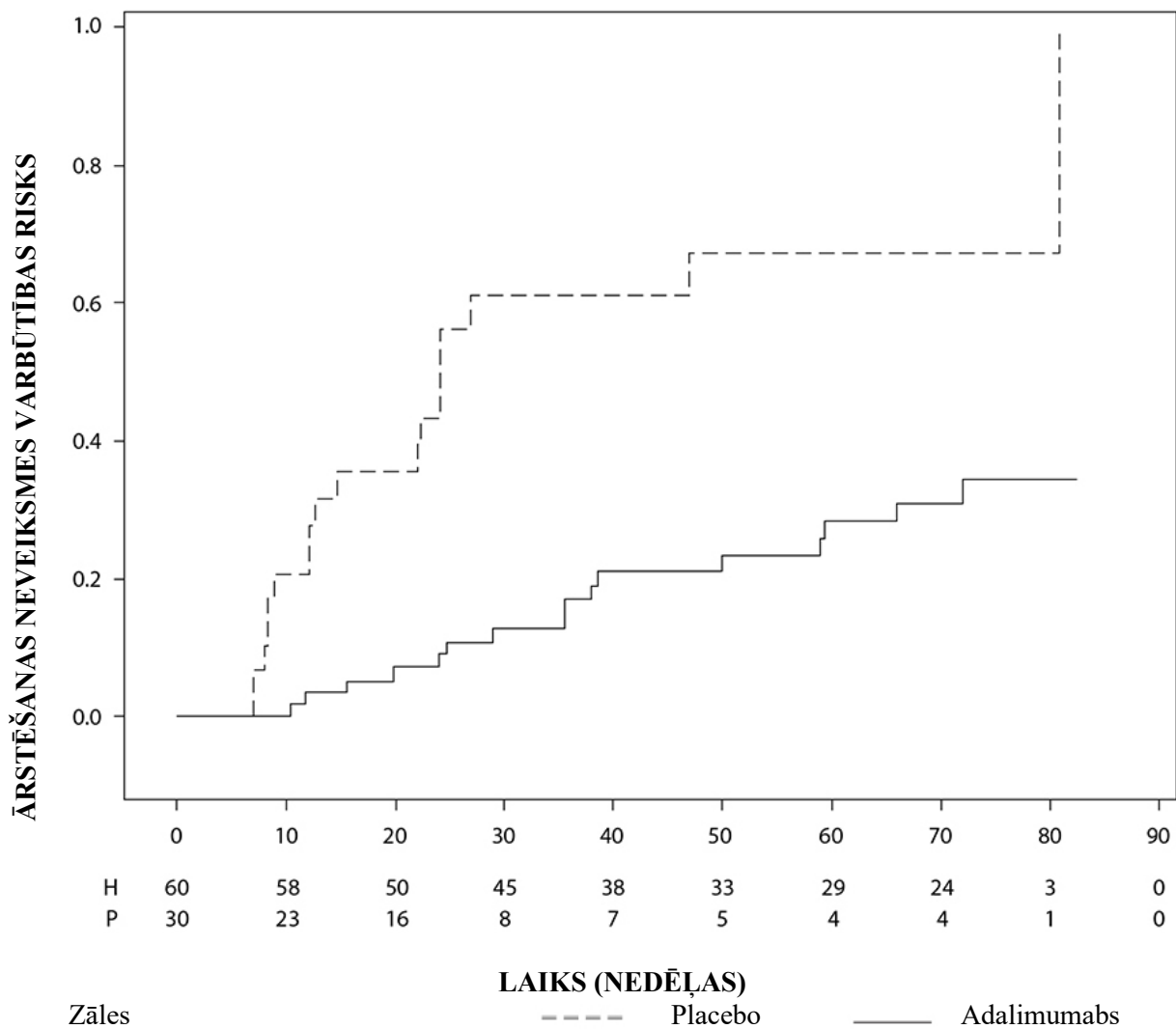
devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg).

Primārais mērķa kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas neveiksme 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



Piebilde. P = placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); H = adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

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

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

Pēc 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6 – 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ± 6,6 µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

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

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citās pediatriisko pacientu indikācijās (psoriāze bērniem, juvenīlais idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg reizi nedēļā.

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

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

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētiko 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 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 EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4 – 47,6 un 1,9 – 10,5).

### Pieaugušie

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, 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, saņemot adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu monoterapijā, vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, 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.

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

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

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

Populācijas farmakokinētikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu,

*hidradenitis suppurativa*, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar *hidradenitis suppurativa* un bērnus  $\geq 40$  kg ar Krona slimību un čūlaino kolītu).

### Eliminācija

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

### Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pētiņiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9 – 17 pētiņi 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**

Nātrija citrāts  
Citronskābes monohidrāts  
Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Sorbīts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

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

1 iepakojums ar 2 kastītēm, no kurām katrā ir:  
1 flakons (0,8 ml sterila šķīduma), 1 tukša, sterila injekciju šļirce, 1 adata, 1 flakona adapteris un  
2 spirta salvetes.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/009

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles nesatur palīgvielas ar zināmu iedarbību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)  
Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Imraldi kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad atbildes reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, tostarp metotreksātu, bijusi nepietiekama;
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Imraldi var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

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

Juvenīls idiopātisks artrīts

*Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts*

Imraldi 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). Imraldi 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 adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

Imraldi 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)*

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

##### *Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma*

Imraldi 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 nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai pacienti tos nepanes.

#### Psoriātiskais artrīts

Imraldi indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma zāļu terapiju nav bijusi pietiekama.

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

#### Psoriāze

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

#### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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.

### Čūlainais kolīts

Imraldi ir indicēts vidēji smaga līdz smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu 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

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

### Uveīts

Imraldi 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

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

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

### Devas

#### *Reimatoīdais artrīts*

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

Ārstēšanas laikā ar Imraldi 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 Imraldi 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.

#### Devas pārtraukšana

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

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

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

Ieteicamā Imraldi deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un pacientiem ar 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Ieteicamā Imraldi 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 Imraldi var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Imraldi ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu apstrādi ar vietēji lietojamu antiseptisku mazgājamo līdzekli.

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

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Imraldi 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).

### *Krona slimība*

Ieteicamā Imraldi 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 daudz ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas veidā 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 Imraldi lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Imraldi 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 Imraldi katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

### *Čūlainais kolīts*

Ieteicamā Imraldi 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 (ievadot kā 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 Imraldi katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

### *Uveīts*

Ieteicamā Imraldi 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 Imraldi monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Imraldi 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 Imraldi terapijas uzsākšanas.

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

## Īpašas populācijas

### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Nieru un/vai aknu darbības traucējumi*

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

### *Pediātriskā populācija*

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.

### Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Imraldi katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **1. tabula. Imraldi devas pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
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.

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

### Ar entezītu saistīts artrīts

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

#### **2. tabula. Imraldi deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts**

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

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

### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

### 3. tabula. Imraldi deva bērniem ar perēkļainu psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
15 kg līdz < 30 kg	Sācumdeva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas nosācumdevas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sācumdeva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc vienas nedēļas no sācumdevas ievadīšanas.

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

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

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

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

*Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)*

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

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

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Imraldi lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

#### Krona slimība bērniem

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

#### 4. tabula. Imraldi deva bērniem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā</li> </ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li> </ul>	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li> </ul> <p>Ja nepieciešama daudz ātrāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā</li> </ul>	40 mg katru otro nedēļu

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

- < 40 kg – 20 mg ik pēc nedēļas
- ≥ 40 kg – pa 40 mg ik pēc nedēļas vai 80 mg katru otro nedēļu

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

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

#### Čūlainais kolīts bērniem

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

#### 5. tabula. Imraldi deva pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un</li> <li>• 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)</li> </ul>	• 40 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg 0. nedēļā (ievada četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un</li> <li>• 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)</li> </ul>	• 80 mg katru otro nedēļu

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

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

Imraldi 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

Imraldi zāļu formas.

*Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts*

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā šīs indikācijas gadījumā - ankilozējošs spondilīts un psoriātisks artrīts.

*Uveīts bērniem*

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kuriem ir uveīts, Imraldi ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Imraldi ievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes par adalimumaba lietošanu terapijā bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

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

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

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

#### Lietošanas veids

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

40 mg pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir arī pieejamas pacientiem, kuriem jāievada pilna 40 mg deva.

#### 4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Izsekojamība

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

## Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var palielināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Imraldi, 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 Imraldi 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 Imraldi terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Oportūnistiskas infekcijas*).

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

### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai 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 adalimumabu. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, 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). Ir ieteicams šo testu veikšanu un rezultātus atzīmēt 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, Imraldi terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Imraldi lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes



pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

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

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

### *Citas oportūnistiskas infekcijas*

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

Pacientiem, kuriem parādās tādi simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Imraldi 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 adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi 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 Imraldi, 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, Imraldi lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu ārstēšanu.

### Neiroloģiski notikumi

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

### Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Imraldi

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

### Imūnsupresija

Pētījumā ar 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, nekonstatēja vēlīnā tipa palielinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un 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. Pēcregistrācijas 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 apgrūtināta riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu jaunveidojumu risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcregistrācijas 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.

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

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

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir ekstenzīva imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Imraldi un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merķeļa (*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 sklerozejošu 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. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, Imraldi lietošanas laikā parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Imraldi 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 adalimumabu.

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

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, 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 adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Imraldi jālieto uzmanīgi. Imraldi ir kontraindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Imraldi jāpārtrauc.

## Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Imraldi var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Imraldi rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvas anti-dubultspirāles DNS antivielas, turpmāku ārstēšanu ar Imraldi 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 adalimumabu, ir neliela.

Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba garais eliminācijas pusperiods. Operētie pacienti, kuri saņem Imraldi, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastikas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir neliela.

#### Tievo zarnu nosprostojums

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

#### Gados vecāki cilvēki

Smagas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7 %), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5 %). 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 mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 0,4 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

Imraldi 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 vajadzētu apsvērt atbilstošas kontracepcijas metodes lietošanu, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Imraldi 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 slimniecēm un 5/74 (6,8%)

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

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 $\alpha$  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 vakcīna) 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 adalimumabu var lietot barošanas ar krūti periodā.

#### Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Imraldi var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 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, *hidradenītis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*). Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par 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 pieaugušiem.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda novērojumiem. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. Orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) ailē pievienota zvaigznīte (\*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

**7. tabula**  
**Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un <i>herpes</i> vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	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 fascīts un jostas roze), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla mikotiska infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidioidomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts <sup>1)</sup>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Linfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma <sup>1)</sup> , Merķeļa šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) <sup>1)</sup> , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze <sup>1)</sup> , vaskulīts

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
	Reti	Anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, izmainīts nātrijs 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 <sup>1)</sup> , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) <sup>1)</sup>
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts <sup>1)</sup> , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija <sup>1)</sup> , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras dobumā <sup>1)</sup>
	Reti	Plaušu fibroze <sup>1)</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana



Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup> , autoimūns hepatīts <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Aknu mazspēja <sup>1)</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantārā pustulozā psoriāze) <sup>1)</sup> , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija <sup>1)</sup> , nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> <sup>1)</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> , angioedēma <sup>1)</sup> , ādas vaskulīts <sup>1)</sup> , lihenoida ādas reakcija <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
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 krūšu kurvī, tūska, pireksija <sup>1)</sup>
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība
		pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultpavediena DNS antivielas), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums <sup>2)</sup>
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzīšanas traucējumi

\* Sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

\*\* Tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

<sup>1)</sup> Ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveīts

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

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

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

#### *Infekcijas*

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

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

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu 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, kokciidiodomikoze, pneimocista, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc

ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpaušmi.

#### *Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi*

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

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

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

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

Pēc reģistrācijas 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 adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvām salīdzinājuma zālēm ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antiviēlu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka ļaundabīgo audzēju un nopietno infekciju blakusparādību sastopamība tika konstatēta ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/ 6-merkaptopurīna

kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas aptuveni 15 reizes pārsniedza ieteikto devu.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa samazināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF $\alpha$  ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Reimatoīdais artrīts*

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultaklos un labi

kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem. Adalimumaba 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 tika vērtēti 271 pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija  $\geq 18$  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 adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

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

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

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

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

RA pētījumos VI un VII vērtēja 60 pacientus ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuru vecums bija  $\geq 18$  gadi. Iesaistītie pacienti vai nu tobrīd lietoja adalimumabu 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 adalimumabu 40 mg/0,8 ml. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienreizējas devas veidā saņemtu vai nu adalimumabu 40 mg/0,8 ml, vai adalimumabu 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. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas. 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 adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes

reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 8. tabulā.

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

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

<sup>a</sup> RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba, ievadīti katru otro nedēļu

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts

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

- Nav attiecināms

RA pētījumos I – IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) 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 adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 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 adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 64 (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu

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

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

#### Radiogrāfiskās izmaiņas

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

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

<sup>a</sup> Metotreksāts.

<sup>b</sup> 95 % ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

<sup>c</sup> Pamatots ar kategoriju analīzi.

<sup>d</sup> Locītavas 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)	Adalimumabs N = 274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimumabs/MTX N = 268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtība <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>	p vērtība <sup>c</sup>
<b>Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits</b>	5,7 (4,2- 7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Eroziju skalas punktu skaits</b>	3,7 (2,7- 4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN punktu skaits</b>	2,0 (1,2- 2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās 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 adalimumaba 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 adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

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

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

#### Sāpju injekcijas vietā

Apkopojot datus par krusteniskajiem RA pētījumiem VI un VII novērota statistiski nozīmīga sāpju injekcijas vietā atšķirība starp adalimumabu 40 mg/0,8 ml un adalimumabu 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)

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

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

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

Atbildes reakcija	Placebo N = 107	Adalimumabs N = 208
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 50		
2. nedēļa	4 %	20 %***
12. nedēļa	16 %	45 %***
24. nedēļa	15 %	42 %***

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

<sup>a</sup> Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā.

<sup>b</sup> Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

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

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

#### Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

#### Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba lietošanu pa 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, 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 adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kam bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz  $\geq 1$  NPL vai to nepanesība vai kontraindikācijas.

Sākotnēji 33 (18 %) pacienti vienlaicīgi tika ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79 %) pacienti - ar NPL. Dubultmaskētam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti subkutāni vēl pat 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas

tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

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

<sup>a</sup> ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.

<sup>b</sup> Bath Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

<sup>c</sup> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

<sup>d</sup> Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

<sup>e</sup> N = 91 placebo un N = 87 adalimumabs.

<sup>f</sup> Augstas jutības C-reaktīvais proteīns (mg/l).

<sup>g</sup> N = 73 placebo un N = 70 adalimumabs.

<sup>h</sup> Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

<sup>i</sup> N = 84 placebo un adalimumabs.

<sup>j</sup> N = 82 placebo un N = 85 adalimumabs.

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

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

#### Iekaisuma inhibīcija

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

#### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

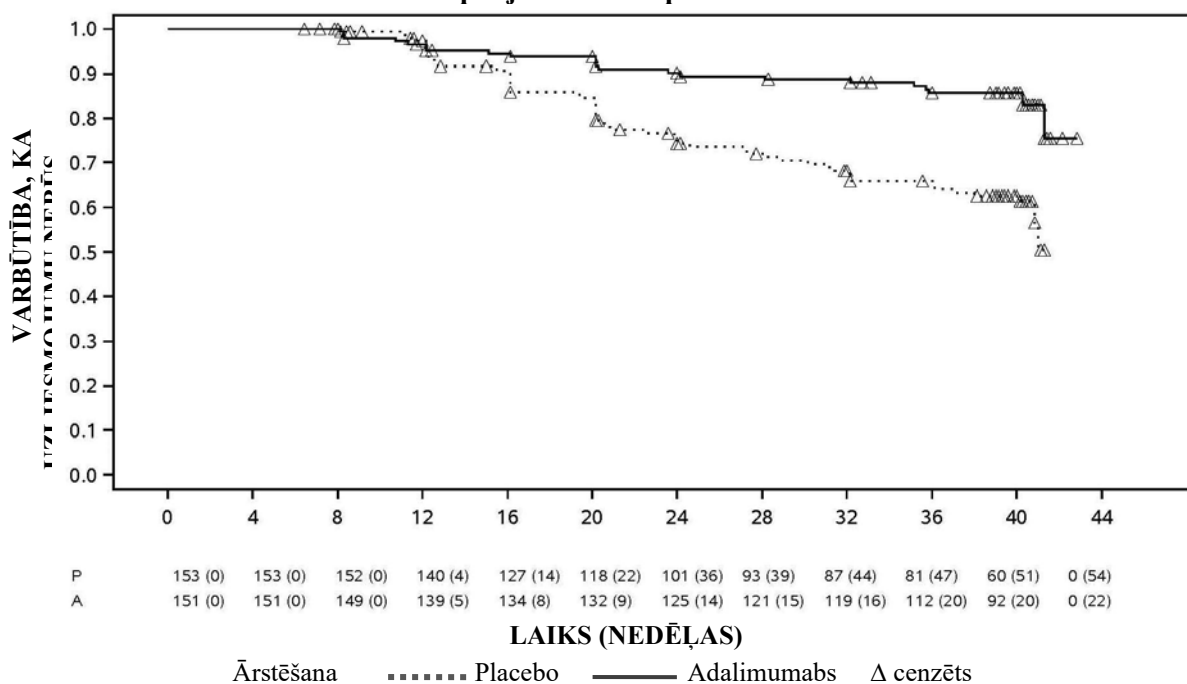
#### Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar  $\geq 2$  NPL vai to nepanesība, vai kontraindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CRP līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS

16., 20., 24. un 28. nedēļā: < 1,3), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījums kopā ilga 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumaba 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais daudzums, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS  $\geq 2,1$  divās secīgās vizītēs ar četrus nedēļu starplaiku. To pacientu īpatsvars, kuriem dubultmaskētā perioda laikā nebija slimības uzliesmojuma, adalimumaba grupā bija lielāks nekā placebo lietotājiem (70,4%, salīdzinot ar 47,1%;  $p < 0,001$ ) (1. attēls).

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



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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

<sup>b</sup> Sākumstāvoklis ir definēts kā sākumstāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

<sup>c</sup> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

<sup>d</sup> 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 adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

#### *Psoriātiskais artrīts*

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

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

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

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

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

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

- Nav piemērojams.

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

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstu locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika

izmantota modificēta Kopējā *Sharp* skala (mTSS - *modified Total Sharp Score*), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t. i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, mazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā + SN) pārmaiņas 0,8 + 2,5 placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

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

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

### *Psoriāze*

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ( $\geq 10$  % BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI)  $\geq 12$  vai  $\geq 10$ ), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73 % Psoriāzes pētījumos I un II iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 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 adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās  $\geq$  PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ĀVN punktu skaits bija no “vidēji smaga” (53 % iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41 %) un “ļoti smagam” (6 %).

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

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

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

**16. tabula**  
**Ps pētījums I (REVEAL) Efektivitātes rezultāti 16. nedēļā**

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

<sup>a</sup> Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra.

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumabs 40 mg</b> <b>katru 2. nedēļu</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>ĀVN: tīrais/minimālais</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklāta 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 %.

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 14. nedēļā.

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

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas, kam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ( $BSA \geq 10\%$  (60 % pacientu) un  $BSA < 10\%$  un  $\geq 5\%$  (40 % pacientu)).

**18. tabula**  
**Ps 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	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru 2. nedēļu N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumaba lietošanas 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 saslimšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma

mezgliem.

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

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

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

#### Klīniskā atbilde

Iekaisuma bojājumu samazināšanas un abscesa pasliktnāšanas novēršana un fistulu nosusināšana tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50 % bez abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās salīdzinot ar 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 adalimumabu, 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 adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimības uzliesmojuma risks.

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

	HS Study I		HS Study II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<b><i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīnisko atbildi (<i>HiSCR</i>)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
<b>≥ 30% Ādas sāpju samazināšanās<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\*  $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , adalimumabs pret placebo.

<sup>a</sup> Starp visiem randomizētiem pacientiem.

<sup>b</sup> Starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu  $\geq 3$ , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissāpīgākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties.

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu, nozīmīgi samazināja abscesa pasliktnāšanās un fistulu nosusināšanas risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar grupu,

kurā lietoja adalimumabu, bija aptuveni divreiz vairāk to pacientu īpatsvars kuriem pasliktinājās abscess (attiecīgi 23,0 %, salīdzinot ar 11,4 %) un fistulu nosusināšana (attiecīgi 30,0 %, salīdzinot ar 13,9 %).

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 adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu salīdzinot ar tiem kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai, vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 20. tabulā).

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

	<b>Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 70</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N = 70</b>
<b>24. nedēļa</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>36. nedēļa</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu

<sup>b</sup> Pacienti, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai bez uzlabojumiem, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 % un pēc 96. nedēļām – 65,1 %. Lietojot adalimumabu 40 mg reizi nedēļā ilgāk – 96 nedēļas, jauna drošuma atradne netika konstatēta.

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

### *Krona slimība*

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI)  $\geq 220$  un  $\leq 450$ ). 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 randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti saņemt vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti 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  $\geq 70$ ) 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 21. tabulā.

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

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

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem adalimumabam un placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

CD pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48 % iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

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

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru 2. nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
<b>26. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju > = 90 dienas <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>56. nedēļa</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju > = 90 dienas <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

\*\* p < 0,02 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

<sup>a</sup> No tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav 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 randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski ticama slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā CD pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

### Čūlainais kolīts

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

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

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

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

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

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

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu</b>
<b>52. nedēļa</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klīniskā atbilde	18 %	30 %*
Klīniska remisija	9 %	17 %*
Gļotādas atveseļošanās	15 %	25 %*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
<b>8. nedēļa un 52. nedēļa</b>		
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 ≥ 30 %, un rektālās asiņošanas apakšrezultāta [*rectal bleeding subscore* - RBS] samazinājums ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

\* p < 0,05 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

\*\* p < 0,001 adalimumabam, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

<sup>a</sup> 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 randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 80 mg ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu 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 horioiretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SĶA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

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

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

Analīze terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA <sup>a</sup>	TI 95 % RA <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I</b>						
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
<b>Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II</b>						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

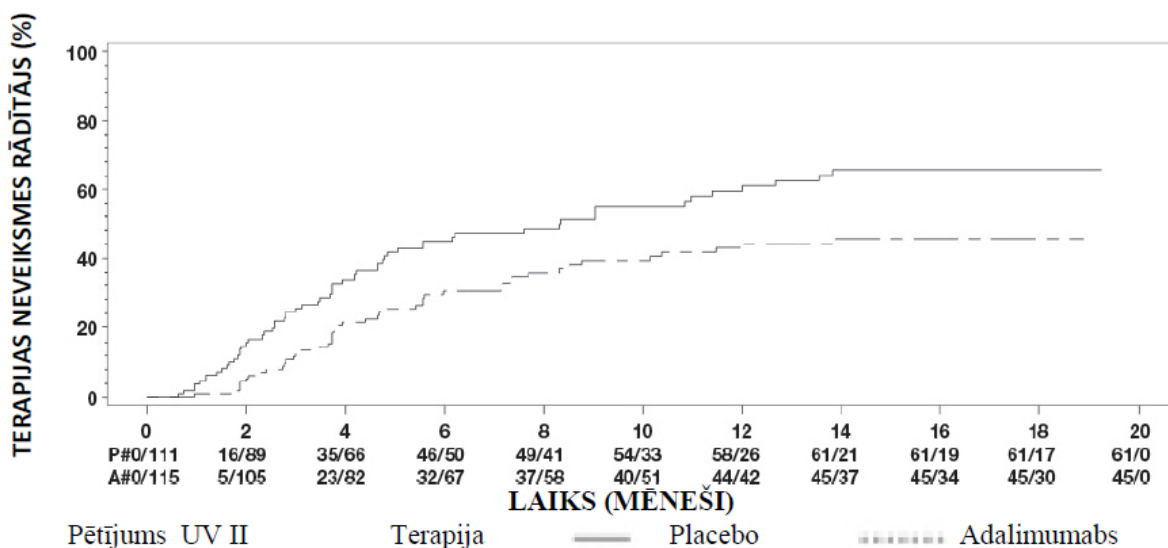
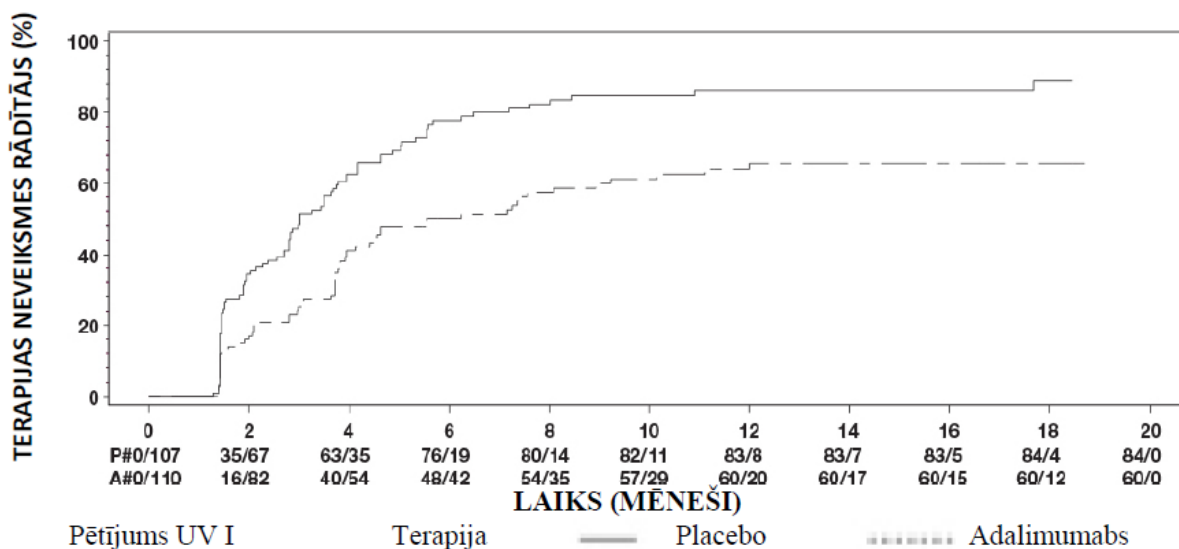
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

<sup>a</sup> Adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

<sup>b</sup> Divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

<sup>c</sup> 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)



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

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

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētajos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74 %) sasniedza 78 nedēļas ilgu 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, ar 18 % pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8 % pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.



### Dzīves kvalitāte

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

### Imūngenitāte

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

### Pediatriskā populācija

#### *Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)*

#### *Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)*

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

#### pJIA-I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās – ārstētie ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas 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/m<sup>2</sup> vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

### **25. tabula**

#### **Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē**

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

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti randomizēšanai dubultmaskētajā (DB - *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  no 6 Pediatriskā ACR pamatkritērijos,  $\geq 2$  aktīvas locītavas un uzlabošanās par  $> 30$  % ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātā pagarinājuma fāzē.

**26. tabula**  
**Pediatriskās ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā**

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

<sup>a</sup> Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

<sup>b</sup> p = 0,015.

<sup>c</sup> p = 0,031.

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

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

#### pJIA-II

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

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

#### Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumaba maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar

vidējo procentuālo samazinājumu -62,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanu, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas.

#### *Perēkļainā psoriāze bērniem*

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

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

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

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. nedēļu N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
<b><math>\bar{A}VN</math>: tīrais/minimālais<sup>c</sup></b>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotreksāts.

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i.,  $\bar{A}VN$  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  $\bar{A}VN$  skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6 % gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un  $\bar{A}VN$  skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

#### *Hidradenitis suppurativa pusaudžiem*

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

#### *Krona slimība bērniem*

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (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 28. tabulā.

**28. tabula**  
**Balstterapijas shēma**

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

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**  
**Pediatrikais KS pētījums**  
**PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam.

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

	<b>Standarta deva 40/20 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>Maza deva 20/10 mg reizi 2 nedēļās</b>	<b>p vērtība<sup>1</sup></b>
<b>Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistulas remisija<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam

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

<sup>3</sup> Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk

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

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

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

#### *Čūlainais kolīts bērniem*

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

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

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

analīzē.

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

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

#### *Efektivitātes rezultāti*

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija pēc DMI (definēta kā  $DMI \leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 8. nedēļā un klīniskā remisija pēc pilnā Meijo indeksa (PMI) (definēta kā Meijo indekss  $\leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 52. nedēļā pacientiem, kam 8. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI. 8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 31. tabulā.

**31. tabula.**  
**Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā**

	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b, c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
Klīniskā remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

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

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

<sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumaba 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

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

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

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumabu 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (32. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde pēc PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par  $\geq 3$  punktiem un  $\geq 30\%$  salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts  $\leq 1$ ) – 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**

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

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

<sup>b</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

<sup>c</sup> 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  $\geq 20$  punktiem 192 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**

	<b>8. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30</b>	<b>Adalimumabs<sup>b,c</sup> maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47</b>
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 %)
	<b>52. nedēļa</b>	
	<b>Adalimumabs<sup>d</sup> maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31</b>	<b>Adalimumabs<sup>e</sup> maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31</b>
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 %)
<sup>a</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>b</sup> Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>c</sup> Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>d</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu <sup>e</sup> Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem. 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

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

#### Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli; to noteica pēc IMPACT III un aprūpētājam paredzētās Darba ražīguma un aktivitātes apgrūtinājuma (*Work Productivity and Activity Impairment – WPAI*) anketu rezultātiem. Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, un pacientiem, kas saņēma lielu balstdevu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

#### Uveīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā 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



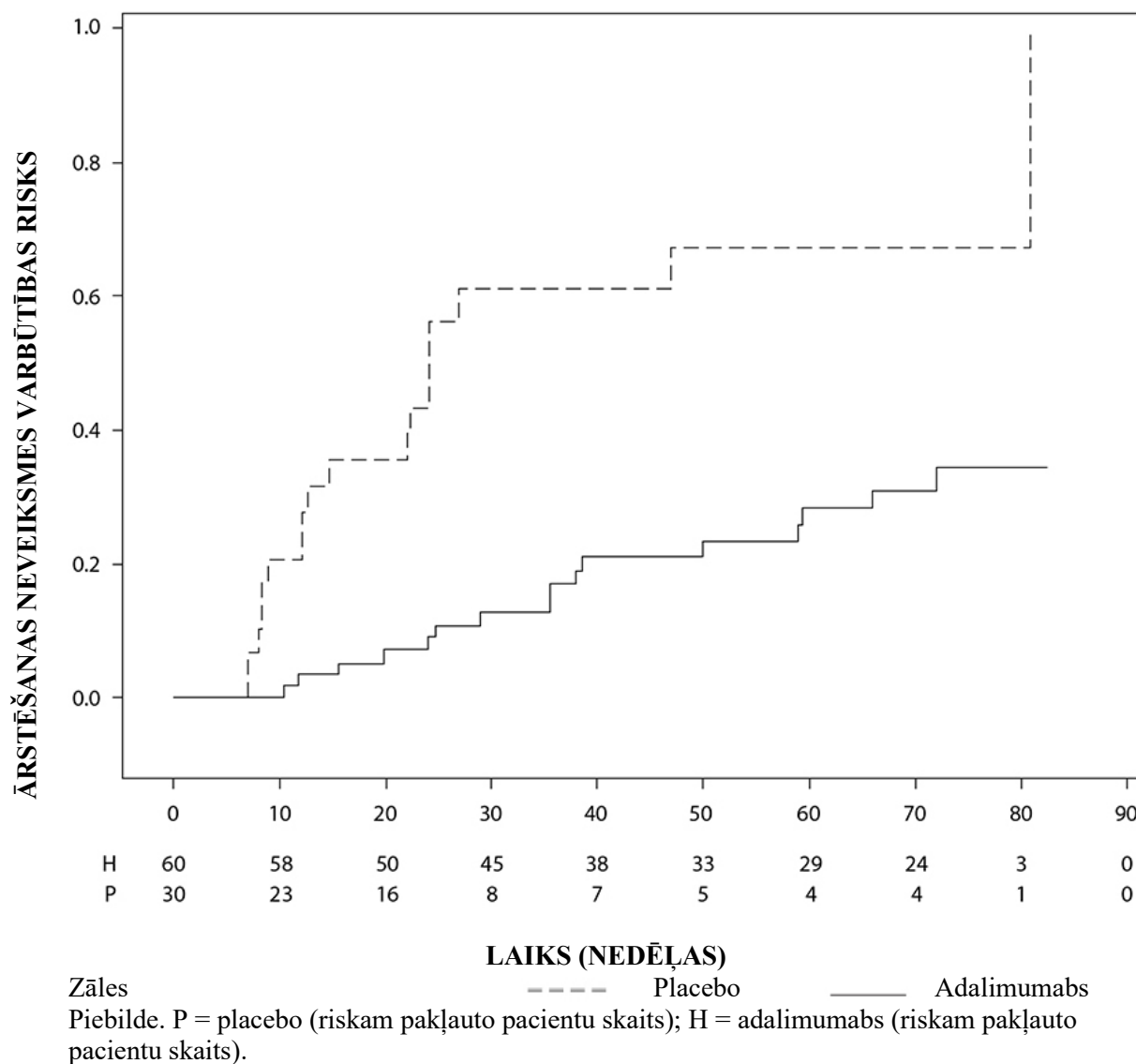
≥ 30 kg).

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 saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95 % TI: 0,12, 0,49]).

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



## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

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

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

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

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

Pēc 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar enteziņu saistīta artrīta pacientiem 6 – 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ± 6,6 µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

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

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

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

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, 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 enteziņu 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 adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija

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

Bērnu vecuma pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi 2 nedēļās), vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 nedēļās), 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 adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 µg/ml.

Pēc 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu 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 farmakokinētiko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar enteziņu 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 šķīstamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija ( $EC_{50}$ ), bija 3 µg/ml (95% TI 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta

kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC<sub>50</sub> bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

### Eliminācija

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

### Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta 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**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts  
Dzintarskābe  
Nātrija sukcināts  
Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Mannīts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Imraldi pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 31 dienai, nepārsniedzot maksimālo 25 °C temperatūru. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 31 dienas laikā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargvāciņu, gumijas virzuli (hlorbutils), virzuļa kātu, drošu korpusu un pirkstu atbalsta plāksnīti lietošanai pacientam.

Iepakojums ar:

- 1 pilnšļirci un 2 spirta salvetēm
- 2 pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti
- 4 pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti
- 6 pilnšļirces, katra ar 1 spirta salveti

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,4 ml šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida injektorā, kas satur pilnšļirci lietošanai pacientam. Šļirce pildspalvveida injektora iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsējošā tērauda adata, cietas adatas aizsargvāciņš un gumijas virzulis (hlorbutils).

Iepakojumi ar:

- 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 spirta salvetēm
- 2 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti
- 4 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti
- 6 pildspalvveida pilnšļircēm, katra ar 1 spirta salveti

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/17/1216/010  
EU/1/17/1216/011  
EU/1/17/1216/012  
EU/1/17/1216/013

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/17/1216/014  
EU/1/17/1216/015  
EU/1/17/1216/016  
EU/1/17/1216/017

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://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. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
Hillerød, 3400  
Dānija

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Korejas Republika

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

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;



- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Imraldi laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem. Izglītojošajai programmai jāietver Pacienta atgādinājuma kartīte.

**Pacienta atgādinājuma kartītēs** jāiekļauj šāda pamatinformācija par:

- nopietnām infekcijām;
- tuberkulozi;
- vēzi;
- centrālās nervu sistēmas slimībām;
- vakcīnām.

**III PIELIKUMS**  
**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE (PILNŠĻIRCES IEPAKOJUMS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
adalimumab

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

Katra 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nenoņemiet adatas vāciņu pirms esat gatavs veikt injekciju.

Atvērt.

Vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/001 1 pilnšļirce  
EU/1/17/1216/002 2 pilnšļirces  
EU/1/17/1216/003 4 pilnšļirces  
EU/1/17/1216/004 6 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Imraldi 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/0,8 ml

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE (PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES IEPAKOJUMS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē  
adalimumab

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

Katra 0,8 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 40 mg adalimumaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšīrce  
2 spirta salvetes

2 pildspalvveida pilnšīrces  
2 spirta salvetes

4 pildspalvveida pilnšīrces  
4 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšīrces  
6 spirta salvetes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nenoņemiet adatas vāciņu pirms esat gatavs veikt injekciju.  
Pildspalvveida pilnšīrcei nav pogas.

Atvērt.

Vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/005 1 pildspalvveida pilnšļirce  
EU/1/17/1216/006 2 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/17/1216/007 4 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/17/1216/008 6 pildspalvveida pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Imraldi 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/0,8 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (FLAKONS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imraldi 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām  
adalimumab

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

Katrs 0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

##### **šķīdums injekcijām**

Satur 2 kartona kārbīņas, no kurām katra paredzēta tikai vienai injekcijai

Satur 2 kartona kārbīņas un katra kartona kārbīņa satur:

1 flakonu

1 sterilu injekciju šļirci

1 sterilu adatu

1 sterilu flakona adapteri

2 spirta salvetes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt.

Tikai vienreizējai lietošanai.

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.  
Flakonu uzglabāt kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IEKŠĒJĀ KASTĪTE (FLAKONA IEPAKOJUMS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imraldi 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām  
adalimumab

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

Katrs 0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

šķīdums injekcijām

1 flakons

1 sterila injekciju šļirce

1 sterila adata

1 sterils flakona adapteris

2 spirta salvetes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt.

Tikai vienreizējai lietošanai.

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.

Flakonu uzglabāt ārējā kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/0,8 ml

**6. CITA**

Tikai vienreizējai lietošanai



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE (PILNŠĻIRCES IEPAKOJUMS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
adalimumab

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

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, dzintarskābe, nātrija sukcināts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, mannīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. **Stikāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.**

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nenoņemiet adatas vāciņu pirms esat gatavs veikt injekciju.

**Atvērt.**

Vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/010 1 pilnšļirce  
EU/1/17/1216/011 2 pilnšļirces  
EU/1/17/1216/012 4 pilnšļirces  
EU/1/17/1216/013 6 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Imraldi 40 mg injekcija  
adalimumab  
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

### ĀRĒJĀ KASTĪTE (PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES IEPAKOJUMS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē  
adalimumab

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

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

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, dzintarskābe, nātrijs sukcināts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, mannīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. **Stākāku informāciju skatiet 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(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nenoņemiet adatas vāciņu pirms esat gatavs veikt injekciju.  
Pildspalvveida pilnšļircei nav pogas.

**Atvērt.**

Vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1216/014 1 pildspalvveida pilnšļirce  
EU/1/17/1216/015 2 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/17/1216/016 4 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/17/1216/017 6 pildspalvveida pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Imraldi 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Imraldi 40 mg injekcija  
adalimumab  
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**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē adalimumab

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Imraldi lietošanas un ārstēšanās laikā ar Imraldi. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas, kas veikta Jums (vai Jūsu bērnam), 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 Imraldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas
3. Kā lietot Imraldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imraldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### 1. Kas ir Imraldi un kādam nolūkam to lieto

Imraldi satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Imraldi paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdā artrīta;
- poliarikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta;
- ar entezītu saistīta artrīta;
- ankilozējošā spondilīta;
- aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskā artrīta;
- psoriāzes;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimības;
- čūlainā kolīta un
- neinfekcioza uveīta.

Imraldi aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar īpašām mērķa vielām.

Adalimumaba mērķa viela ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF $\alpha$ ), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Imraldi samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Imraldi.

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

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

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

### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmo reizi parādās bērnībā.

Imraldi lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6 – 17 gadu vecumā. Pacientiem vispirms var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Imraldi.

### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

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

### Psoriātiskais artrīts

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

Imraldi lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Imraldi var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma 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. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Imraldi arī izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai lielāku, kuriem sistēmiskā ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir ilglaicīga un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma 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.

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

### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

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

### Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt nozīmēti citi medikamenti. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Imraldi, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

### Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Imraldi tiek lietots, lai ārstētu:

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

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Imraldi iedarbība samazina šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas**

### **Nelietojiet Imraldi šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"); Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Imraldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Alerģiska reakcija

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

### Infekcija

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

### Tuberkuloze

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

### Ceļošana/periodiskas infekcijas

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

### B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat **B hepatīta vīrusa (HBV)** nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Imraldi var reaktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

### Vecums, kas lielāks par 65 gadiem

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

### Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas **operācijas vai stomatoloģiskas procedūras**, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Imraldi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Imraldi lietošanu.

## Demielinizējoša slimība

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

## Vakcinācija

- Noteiktas **vakcīnas** satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, ja iespējams, jāsaņem visas viņa vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs lietojat Imraldi 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 Imraldi, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

## Sirds mazspēja

- Ja Jums ir **viegla sirds mazspēja** un Jūs tiekat ārstēti ar Imraldi, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Imraldi.

## Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai cīnītos ar infekcijām vai apturētu asiņošanu. Ja Jums sākas **drudzis**, kas nepāriet, vai **viegli rodas zilumi** vai sākas **asiņošana**, vai arī esat ļoti **bāls**, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

## Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta **vēža** veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši Imraldi vai citus TNF $\alpha$  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 Imraldi, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar tādām zālēm kā azatioprīns vai merkaptopurīns. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Imraldi.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, novēroti **nemelanomas ādas vēža** gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni izmainītas ādas laukumi vai ja mainās jau esošie veidojumi vai izmainītās ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF $\alpha$  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 $\alpha$  blokatoru Jums ir piemērota.

## Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

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

## **Bērni un pusaudži**

- Nedodiet Imraldi bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci, ja ieteicams lietot citu devu, nevis 40 mg.

### **Citas zāles un Imraldi**

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

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

Imraldi nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdz, uzdodiet tos ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums vajadzētu apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Imraldi grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Imraldi drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Imraldi 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 Imraldi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Imraldi var maz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

### **Imraldi satur nātriju un sorbītu**

#### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā pilnšļircē. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

#### *Nātrijs*

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

## **3. Kā lietot Imraldi**

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

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

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediatriem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.

Imraldi injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējošu spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu.

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

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesāņemat metotreksātu vienlaikus ar Imraldi, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

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

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

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Imraldi tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar perēklaino psoriāzi

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

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

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

#### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa



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

#### 12–17 gadus veci bērni un pusaudži ar *hidradenitis suppurativa* un ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Imraldi sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja, lietojot 40 mg Imraldi katru otro nedēļu, 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.

#### Pieaugušie ar Krona slimību

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

#### Bērni un pusaudži ar Krona slimību

##### *6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu < 40 kg*

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir pa 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

##### *6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg pēc. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un vēlāk pēc divām nedēļām 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).

Pēc tam parastā deva ir pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Imraldi deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg vispirms (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

##### *Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

#### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

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

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

#### Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

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

Imraldi parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

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

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

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

#### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

Imraldi lieto injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā). Lietošanas norādījumus skatīt 7. punktā.

#### **Ja esat lietojis Imraldi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis Imraldi biežāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat ievadījis vairāk nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Imraldi**

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

#### **Ja pārtraucat lietot Imraldi**

Lēmumu par Imraldi lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas pilnīgas 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 Imraldi injekcijas vai vēlāk.

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums 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 adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutēs dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;

- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknišu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (sarecējušu asiņu sakopojums);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūšu kurvī;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās organismā, kas rada skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskās 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, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;

- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitienu;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- miokarda infarkts;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas

- muskuļu vājums);
- Ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- izmainīts 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 Imraldi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Imraldi pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 28 dienas – sargājot no gaismas. Ja vien pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce jāizlieto 28 dienu laikā vai jāiznīcina, pat gadījumā, ja pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Imraldi satur**

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### **Imraldi ārējais izskats un iepakojums**

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir 0,8 ml dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

Imraldi ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 vai 6 pilnšļirci(-es) (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargu, gumijas virzuli, virzuļa kātu, drošu korpusu un pirkstu atbalsta plāksnīti lietošanai pacientam, un attiecīgi 2, 2, 4 vai 6 iepakojumā iekļautas spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

### **Ražotājs**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22



## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

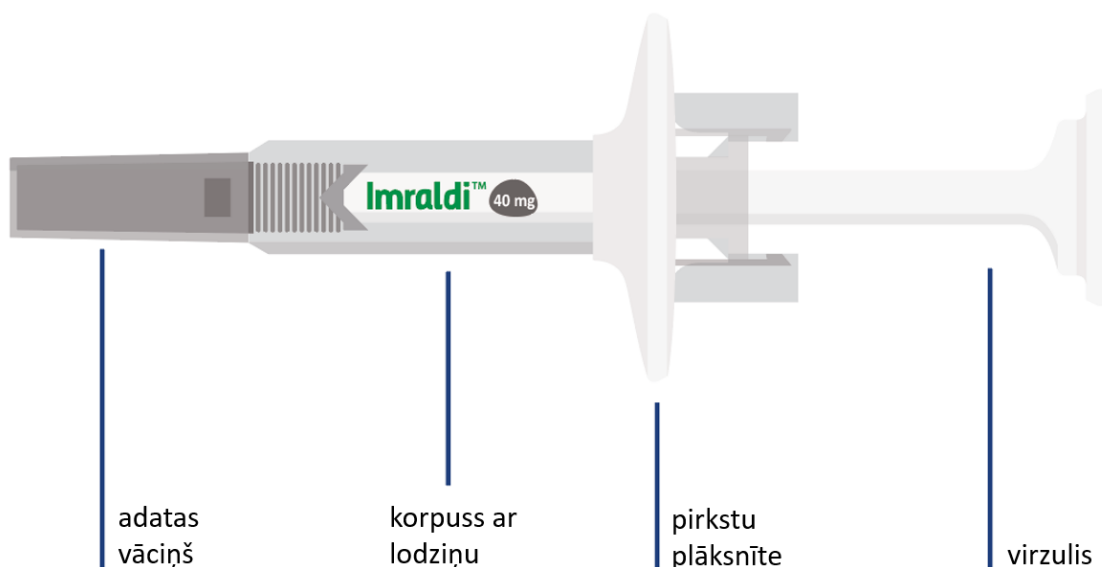
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Lietošanas norādījumi

Rūpīgi ievērojiet šos norādījumus un drīz Jūs pats varēsiet droši sev veikt injekciju.

- Pirms pats veicat injekciju, palūdziet ārstam vai medmāsai, lai Jums parāda, kā lietot pilnšļirci. Ārstam vai medmāsai jāpārliecinās, ka Jūs lietojat šļirci pareizi.

### Vienreizējas devas pilnšļirce



Pēc tam, kad līdz galam būsiet nospiedis virzuli, adata ievilksies, lai novērstu nejaušu saduršanos ar adatu.

### Rīkošanās ar pilnšļirci

#### Šļirces uzglabāšana

- Uzglabājiet šļirci ledusskapī, bet nesasaldējiet to.
- Uzglabājiet šļirci tās kastītē, un neturiet to gaismā.
- Uzglabājiet šļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### Šļirces likvidēšana

- Katru šļirci izmantojiet tikai vienu reizi. Nekādā gadījumā neizmantojiet šļirci atkārtoti.
- Izmetiet izlietoto šļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

#### Piesardzības pasākumi

- Ja šļirce ir nokritusi ar UZLIKTU vāciņu, šļirci var lietot.
- Ja šļirce ir nokritusi ar NOŅEMTU vāciņi, nelietojiet šļirci. Adata var būt netīra vai bojāta.
- Nelietojiet bojātu šļirci.

## Injekcijas vietas aprūpe

- Injekcijai izvēlieties vietu ar zemādas tauku slāni: vietas ar zemādas tauku slāni, piemēram, vēders, parasti ir vislabākās vietas injekcijai. Šādas vietas ir vieglāk saspiest un tajās ir viegli pareizi ievadīt adatu.
- Katru reizi izmantojiet citu injekcijas vietu: izvēloties injekcijas vietu, izvēlieties tādu vietu, kas nav tikko lietota, lai neveidotos sāpīgs rajons un asins izplūdumi.
- Virzuli nospiediet lēnām: reizēm ātra injekcija var būt sāpīga. Ja nospiedīsiet šļirces virzuli lēnām, injekcija var būt patīkamāka.

## Kā veikt injekciju ar pilnšļirci

### 1. Sagatavojiet piederumus



Nolieciet pilnšļirci un spirta salvetes uz tīras, sausas virsmas.

- Neaizmirstiet nomazgāt rokas!
- Vēl nenoņemiet vāciņu!

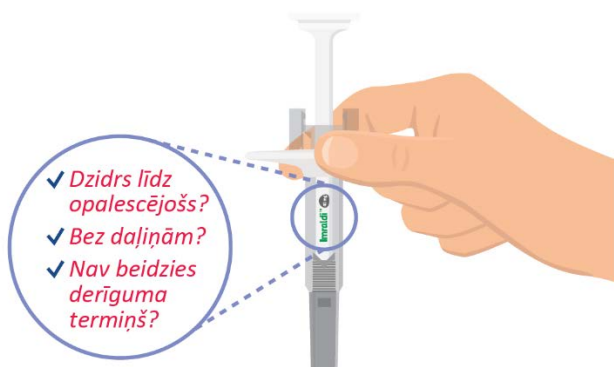
### 2. Uzgaidiet 15-30 minūtes



Uzgaidiet 15-30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru; tas palīdz samazināt sāpes injekcijas laikā.

- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 3. Apskatiet zāles un derīguma termiņu

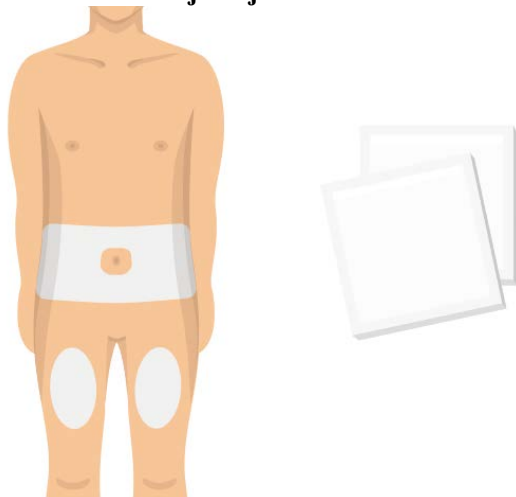


Vienmēr pārlicinieties, ka zāles ir dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem un tām nav beidzis derīguma termiņš. Nelietojiet zāles, ja tās nav dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem vai tām ir beidzis derīguma termiņš.

Zālēs var būt redzami 1 vai vairāki burbuļi, tas ir normāli. Nav nepieciešams to izspiest.

- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 4. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet ādu

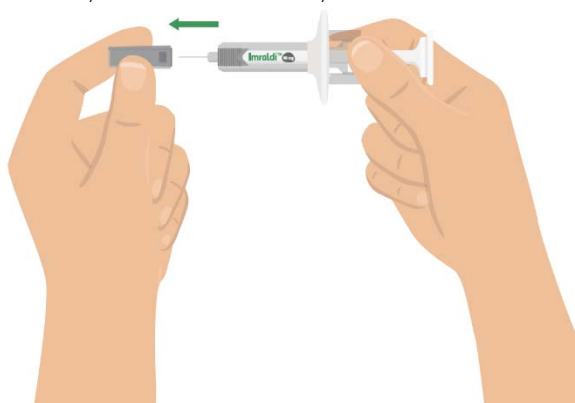


Izvēlieties uz ķermeņa injekcijas vietu. Vislabākā vieta ir vēders (izņemot rajonu ap nabu) vai augšstilbi.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Pēc tam vairs nepieskarieties injekcijas vietai pirms injekcijas.

- Izvairieties no ādas, kas ir sāpīga, ar asins izplūdumiem, rētām, zvīņošanās vai sarkaniem plankumiem.

### 5. Noņemiet adatas vāciņu

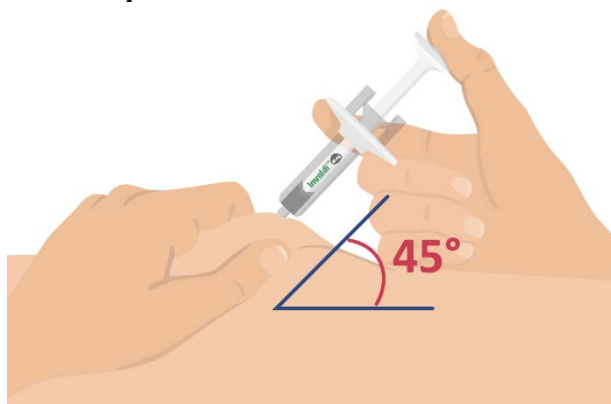


Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu.

No adatas gala var izdalīties pāris šķidruma pilnieni, tas ir normāli.

Ja noņemat adatas vāciņu, pirms esat gatavs veikt injekciju, **nelieciet atpakaļ adatas vāciņu**. Tādējādi var saliekt vai sabojāt adatu. Jūs varat nejauši sadurties vai izspiest zāles.

## 6. Saspiediet ādu un ieduriet adatu



Uzmanīgi saspiediet ādu un līdz galam ieduriet adatu aptuveni 45 grādu leņķī.

## 7. Līdz galam nospiediet virzuli



Turiet šļirci nekustīgi un līdz galam nospiediet virzuli.

Pēc tam paceliet īkšķi, lai adata varētu ievilkties šļirces korpusā.

## 8. Izvelciet šļirci un izmetiet to

**Jūs esat ievadījis paredzēto devu, ja...**

✓ *adata ir atvilkta*

✓ *virzulis ir iebīdīts līdz galam*

✓ *nav notikusi zāļu noplūde  
(neliels redzams piliens ir  
pieļaujams)*



Izvelciet šļirci no ādas.

Pēc Imraldi injekcijas pārļiecinieties, ka adata ir ievilkta šļircē un tūlīt izmetiet izmantoto šļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Jūs neesat pārļiecināts, vai esat ievadījis paredzēto devu? Sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē adalimumab

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Imraldi lietošanas un ārstēšanās laikā ar Imraldi. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas, kas veikta Jums (vai Jūsu bērnam), 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 Imraldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas
3. Kā lietot Imraldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imraldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Imraldi un kādam nolūkam to lieto**

Imraldi satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Imraldi paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdā artrīta;
- poliarikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta;
- ar entezītu saistīta artrīta;
- ankilozējošā spondilīta;
- aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskā artrīta;
- psoriāzes;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimības;
- čūlainā kolīta un
- neinfekcioza uveīta.

Imraldi aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar īpašām mērķa vielām.

Adalimumaba mērķa viela ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF $\alpha$ ), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Imraldi samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Imraldi.

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

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

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

### Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmo reizi parādās bērnībā.

Imraldi lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6 – 17 gadu vecumā. Pacientiem vispirms var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Imraldi.

### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

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

### Psoriātiskais artrīts

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

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

### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma 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. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušiem. Imraldi arī izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai lielāku, kuriem sistēmiskā ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir ilglaicīga un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma 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.

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

### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

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

### Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tikt nozīmēti citi medikamenti. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Imraldi, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

### Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Imraldi tiek lietots, lai ārstētu:

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

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Imraldi iedarbība samazina šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas**

### **Nelietojiet Imraldi šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”); Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Imraldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Alerģiska reakcija



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

### Infekcija

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

### Tuberkuloze

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

### Ceļošana/periodiskas infekcijas

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

### B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat **B hepatīta vīrusa (HBV)** nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Imraldi var reaktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

### Vecums, kas lielāks par 65 gadiem

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

### Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas **operācijas vai stomatoloģiskas procedūras**, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Imraldi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Imraldi lietošanu.

## Demielinizējoša slimība

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

## Vakcinācija

- Noteiktas **vakcīnas** satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisīto baktēriju vai vīrusu formas, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, ja iespējams, jāsaņem visas viņa vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs lietojat Imraldi 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 Imraldi, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

## Sirds mazspēja

- Ja Jums ir **viegla sirds mazspēja** un Jūs tiek ārstēti ar Imraldi, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Imraldi.

## Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai cīnītos ar infekcijām vai apturētu asiņošanu. Ja Jums sākas **drudzis**, kas nepāriet, vai **viegli rodas zilumi** vai sākas **asiņošana**, vai arī esat ļoti **bāls**, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

## Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta **vēža** veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši Imraldi vai citus TNF $\alpha$  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 Imraldi, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar tādām zālēm kā azatioprīns vai merkaptopurīns. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Imraldi.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, novēroti **nemelanomas ādas vēža** gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni izmainītas ādas laukumi vai ja mainās jau esošie veidojumi vai izmainītās ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF $\alpha$  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 $\alpha$  blokatoru Jums ir piemērota.

## Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

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

## **Bērni un pusaudži**

- Nedodiet Imraldi bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ieteicams lietot citu devu, nevis 40 mg.

### **Citas zāles un Imraldi**

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

Imraldi var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Imraldi nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums vajadzētu apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Imraldi grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Imraldi drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Imraldi 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 Imraldi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Imraldi var maz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

### **Imraldi satur nātriju un sorbītu**

#### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā pildspalvveida pilnšļircē. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

#### *Nātrijs*

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

## **3. Kā lietot Imraldi**

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

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

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediatriem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.

Imraldi injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējošu spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu.

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

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesāņemat metotreksātu vienlaikus ar Imraldi, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

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

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

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Imraldi tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

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

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

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

#### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar hidradenitis suppurativa ir sākumā 160 mg (četras 40 mg injekcijas

vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas veidā vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu. Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

#### 12–17 gadus veci bērni un pusaudži ar hidradenitis suppurativa un ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Imraldi sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja, lietojot Imraldi 40 mg katru otro nedēļu, 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.

#### Pieaugušie ar Krona slimību

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

#### Bērni un pusaudži ar Krona slimību

##### *6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu < 40 kg*

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

##### *6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (četrus 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc divām nedēļām 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).

Pēc tam parastā deva ir pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Imraldi deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg vispirms (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

##### *Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt

nozīmēto devu.

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacienti, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

#### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

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

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

#### Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

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

Imraldi parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

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

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

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

#### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

Imraldi lieto injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā). Lietošanas norādījumus skatīt 7. punktā.

#### **Ja esat lietojis Imraldi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis Imraldi biežāk nekā noteikts, Jums jāsaņemas ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat ievadījis vairāk nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Imraldi**

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

#### **Ja pārtraucat lietot Imraldi**

Lēmumu par Imraldi lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas pilnīgas 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 Imraldi injekcijas vai vēlāk.

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums 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 adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutēs dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;

- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknišu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (sarecējušu asiņu sakopojums);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūšu kurvī;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās organismā, kas rada skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskās 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, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);



- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitienu;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- miokarda infarkts;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);

- Ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

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

- mazs 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;
- izmainīts nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Imraldi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Imraldi pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt

istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 28 dienas – sargājot no gaismas. Ja vien pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā jāizlieto 28 dienu laikā vai jāiznīcina, pat gadījumā, ja pildspalvveida pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Imraldi satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Imraldi ārējais izskats un iepakojums

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir 0,8 ml dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

Imraldi ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 vai 6 pildspalvveida injektoru(-us), kurā(-os) ievietota pilnšļirce (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargu un gumijas virzuli lietošanai pacientam un attiecīgi 2, 2, 4 vai 6 iepakojumā iekļautas spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

### Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

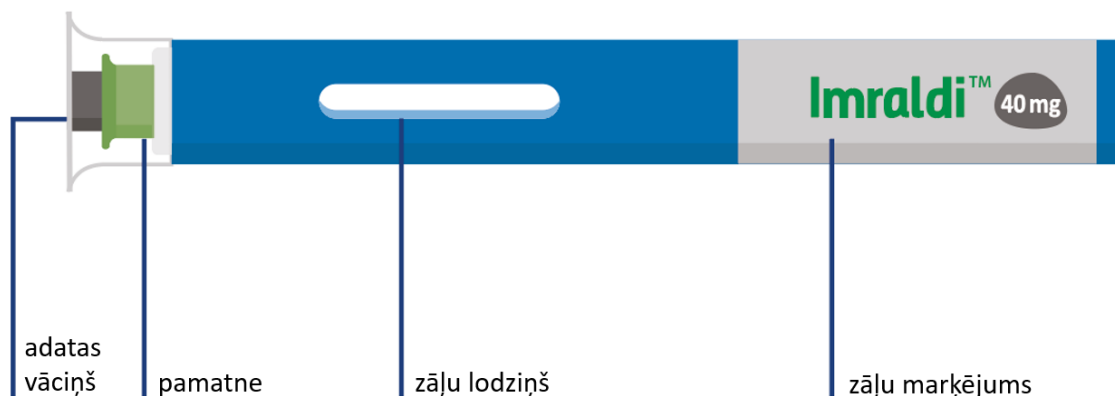
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Lietošanas norādījumi

Rūpīgi ievērojiet šos norādījumus un drīz Jūs pats varēsiet droši sev veikt injekciju.

- Pirms pats veicat injekciju, palūdziet ārstam vai medmāsai, lai Jums parāda, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci. Ārstam vai medmāsai jāpārliecinās, ka Jūs lietojat pildspalvveida pilnšļirci pareizi.

### Vienreizējas devas pildspalvveida pilnšļirce



### Pildspalvveida pilnšļircei nav pogas.

Adata ir paslēpta aiz zaļās pamatnes. Stingri piespiežot pildspalvveida pilnšļirci ādai, injekcija sākas automātiski.

### Rīkošanās ar pildspalvveida pilnšļirci

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī, bet nesasaldējiet to.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci tās kastītē, un neturiet to gaismā.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pildspalvveida pilnšļirces likvidēšana

- Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienu reizi. Nekādā gadījumā neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

Piesardzības pasākumi

- Ja pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi ar UZLIKTU vāciņu, pildspalvveida pilnšļirci var lietot. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi ar NONĒMTU vāciņi, nelietojiet to. Adata var būt netīra vai bojāta.
- Nelietojiet bojātu pildspalvveida pilnšļirci.

## Injekcijas vietas aprūpe

- Injekcijai izvēlieties vietu ar zemādas tauku slāni: vietas ar zemādas tauku slāni, piemēram, vēders, parasti ir vislabākās vietas injekcijai. Vietās ar zemādas tauku slāni ir vieglāk pareizi ievadīt adatu.
- Katru reizi izmantojiet citu injekcijas vietu: izvēlieties injekcijas vietu, izvēlieties tādu vietu, kas nav tikko lietota, lai neveidotos sāpīgs rajons un asins izplūdumi.

## Kā veikt injekciju ar pildspalvveida pilnšļirci

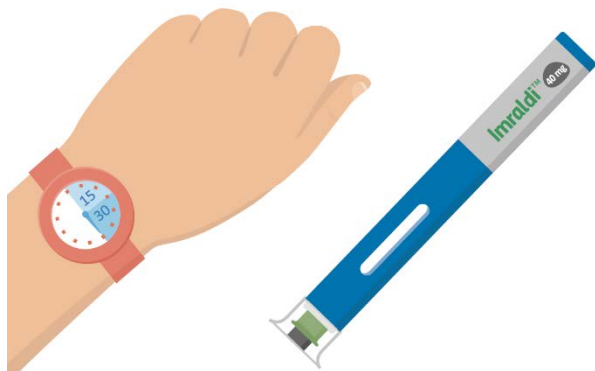
### 1. Sagatavojiet piederumus



Nolieciet pildspalvveida pilnšļirci un spirta salvetes uz tīras, sausas virsmas.

- Neaizmirstiet nomazgāt rokas!
- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 2. Uzgaidiet 15-30 minūtes



Uzgaidiet 15-30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru; tas palīdz samazināt sāpes injekcijas laikā.

- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 3. Apskatiet zāles un derīguma termiņu

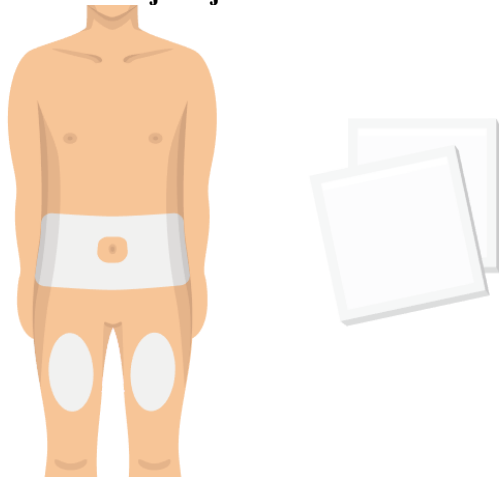


Vienmēr pārlicinieties, ka zāles ir dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem un tām nav beidzies derīguma termiņš. Nelietojiet zāles, ja tās nav dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem vai tām ir beidzies derīguma termiņš.

Zālēs var būt redzami 1 vai vairāki burbuļi, tas ir normāli. Nav nepieciešams to izspiest.

- Vēl nenonemiet vāciņu!

### 4. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet ādu



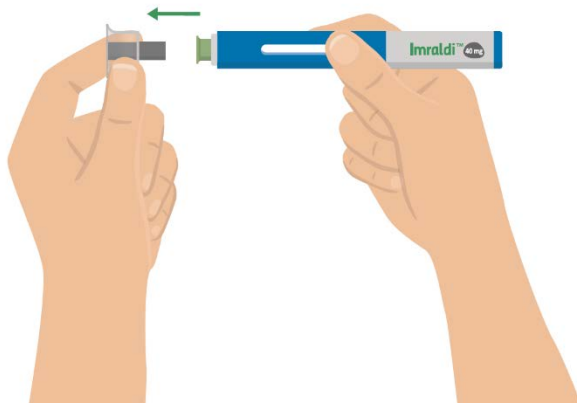
Izvēlieties uz ķermeņa injekcijas vietu. Vislabākā vieta ir vēders (izņemot rajonu ap nabu) vai augšstilbi.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Pēc tam vairs nepieskarieties injekcijas vietai pirms injekcijas.

- Izvairieties no ādas, kas ir sāpīga, ar asins izplūdumiem, rētām, zvīņošanas vai sarkaniem plankumiem.

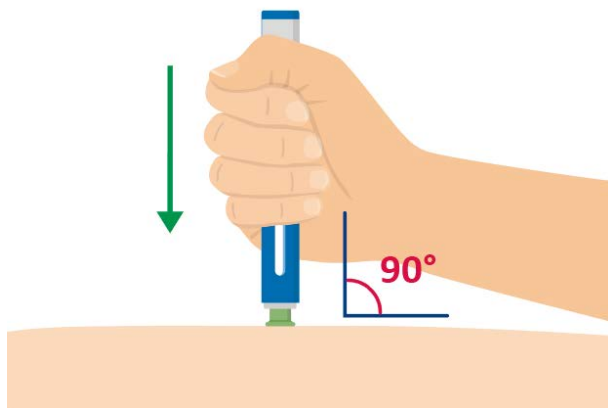
### 5. Noņemiet caurspīdīgo adatas vāciņu





Uzmanīgi noņemiet pildspalvveida pilnšļirci caurspīdīgo adatas vāciņu ar metāla centrālo daļu. No adatas gala var izdalīties pāris šķidrums pilnieni, tas ir normāli. Ja noņemat adatas vāciņu, pirms esat gatavs veikt injekciju, **nelieciet atpakaļ adatas vāciņu**. Tādējādi var saliekt vai sabojāt adatu. Jūs varat nejauši sadurties vai izspiest zāles.

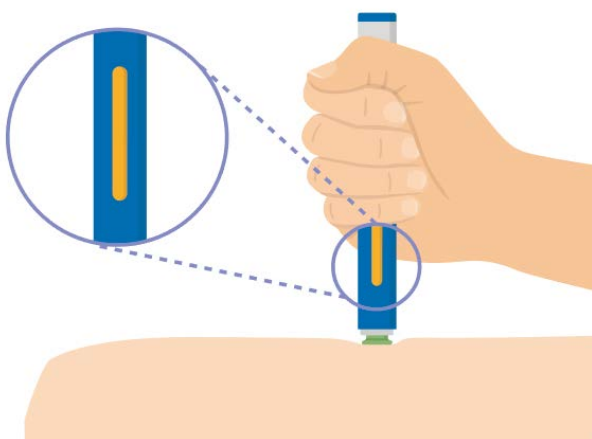
#### 6. Novietojiet zaļo pamatni, nospiediet uz leju un turiet



Novietojiet zaļo pamatni uz ādas (90 grādu leņķī) un stingri nospiediet visu pildspalvveida pilnšļirci uz leju, lai uzsāktu injekciju.

- Spiežot pildspalvveida pilnšļirci uz leju, sākas injekcija. Iespējams, Jūs dzirdēsiet 1. klikšķi.

#### 7. Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci



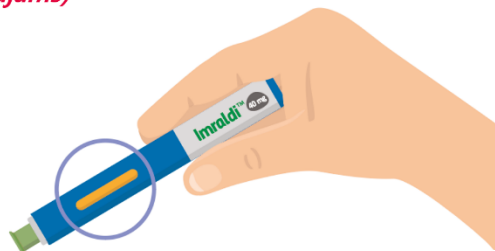
Spiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu tik ilgi, kamēr zāļu lodziņš aizpildās ar dzeltenas krāsas indikatoru un indikatora kustība beidzas.

- Pēc dažām sekundēm Jūs, iespējams, dzirdēsiet 2. klikšķi.

#### 8. Apstipriniet pilnas devas ievadišanu un likvidejiet

## Jūs esat ievadījis paredzēto devu, ja...

- ✓ "Viss" lodziņš ir dzeltens
- ✓ nav notikusi zāļu noplūde  
(neliels redzams piliens ir pieļaujams)



Pēc Imraldi injekcijas pārlicinieties, ka viss zāļu lodziņš ir iekrāsojies dzeltenā krāsā. Izmetiet izmantoto pildspalvveida pilnšļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Jūs neesat pārlicināts, vai esat ievadījis paredzēto devu? Sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Imraldi 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām adalimumab

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Imraldi lietošanas Jūsu bērnam un ārstēšanās laikā ar Imraldi. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas, kas veikta Jums (vai Jūsu bērnam), glabājiet pie sevis vai pie 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.
- 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 Imraldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas
3. Kā lietot Imraldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imraldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Imraldi un kādam nolūkam to lieto**

Imraldi satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Imraldi paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliarikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta;
- ar entezītu saistīta artrīta;
- perēkļainās psoriāzes bērniem;
- *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem;
- Krona slimības bērniem;
- čūlainā kolīta bērniem;
- uveīta bērniem.

Imraldi aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar īpašām mērķa vielām.

Adalimumaba mērķa viela ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF $\alpha$ ), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Imraldi samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmo reizi parādās bērnībā.

Imraldi lieto, lai ārstētu poliarikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un ar entezītu saistītu artrītu. Pacientiem vispirms var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles

nedarbosies pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Imraldi.

### Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma 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. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Imraldi lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem sistēmiskā ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir ilglaicīga un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma 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.

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

### Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu Krona slimību bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Pacientiem vispirms var dot citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem parakstīs Imraldi, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

### Čūlainais kolīts bērniem

Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem no 6 līdz 17 gadu vecumam. Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Imraldi, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

### Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Imraldi tiek lietots, lai ārstētu 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). Imraldi iedarbība samazina šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas Jūsu bērnam**

### **Nelietojiet Imraldi šādos gadījumos**

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (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 bijusi vai ir smaga sirds slimība (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imraldi lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu.

### Alerģiska reakcija

- Ja Jūsu bērnam rodas **alerģiskas reakcijas** ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Imraldi un nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

### Infekcija

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

### Tuberkuloze

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Imraldi, bijuši saslimšanas gadījumi ar **tuberkulozi**, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Imraldi pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver bērna slimību vēstures ievākšanu un skrīninga testus (piemēram, krūšu kurvja rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja bērns ir bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūsu bērnam ir saņemis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### Ceļošana/periodiskas infekcijas

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir dzīvojis vai ceļojis pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

### B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir **B hepatīta vīrusa (HBV)** nēsātājs, ja Jūsu bērnam ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jūsu bērnam ir risks inficēties ar HBV. Jūsu bērna ārstam ir jāveic bērnam HBV tests. Imraldi var reaktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

### Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jūsu bērnam tiek plānota **operācija vai stomatoloģiskas procedūras**, pastāstiet ārstam, ka Jūsu bērns saņem Imraldi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Imraldi lietošanu.

### Demielinizējoša slimība

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

### Vakcinācija

- Noteiktas **vakcīnas** satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Konsultējieties ar ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, ja iespējams, jāsaņem visas viņa vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs lietojat Imraldi 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 Imraldi, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

### Sirds mazspēja

- Ja Jūsu bērnam ir **viegla sirds mazspēja** un viņš tiek ārstēts ar Imraldi, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu bērna sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijusi vai ir smaga sirds slimība. Ja viņam rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jūsu bērnam ir jālieto Imraldi.

### Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai cīnītos ar infekcijām vai apturētu asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas **drudzis**, kas nepāriet, vai viegli **rodas zilumi** vai sākas **asiņošana**, vai viņš ir ļoti **bāls**, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

### Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta **vēža** veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši Imraldi vai citus TNF $\alpha$  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 Jūsu bērns lieto Imraldi, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar tādām zālēm kā azatioprīns vai merkaptopurīns. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērns lieto azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Imraldi.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, novēroti **nemelanomas ādas vēža** gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni izmainītas ādas laukumi vai ja mainās jau esošie veidojumi vai izmainītās ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF $\alpha$  blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši **cita vēža, ne limfomas gadījumi**. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ir liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF $\alpha$  blokatoru ir piemērota Jūsu bērnam.

### Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

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

## Citas zāles un Imraldi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Imraldi var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Jūsu bērns nedrīkst lietot Imraldi kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums vajadzētu apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Imraldi grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Imraldi drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Imraldi grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.

Pirms Jūsu mazulis saņem jebkādu vakcīnu (plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā “Bridinājumi un piesardzība lietošanā”), ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Imraldi.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Imraldi var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

## Imraldi satur nātriju un sorbītu

### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā flakonā. Ja ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### *Nātrijs*

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

## 3. Kā lietot Imraldi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Imraldi.

### Bērni un pusaudži ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

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

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

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

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

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēklaino psoriāzi

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

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

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

12–17 gadus veci bērni un pusaudži ar hidradenitis suppurativa un ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Imraldi sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja, lietojot 40 mg Imraldi katru otro nedēļu, 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.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu < 40 kg*

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva, pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

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

Vēlāk parastā deva ir pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt Jūsu bērna devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu



*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

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

Imraldi parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

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

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

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

### **Lietošanas metode un ievadišanas veids**

Imraldi lieto injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā). Lietošanas norādījumus skatīt 7. punktā.

### **Ja esat lietojis Imraldi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis lielāku daudzumu Imraldi šķidrums vai ja injicējat Imraldi biežāk nekā noteikts, Jums jāsaņemas ar savu bērna ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta viņam, ka Jūsu bērns ir saņēmis vairāk nekā vajadzīgs. Vienmēr paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu vai flakonu, arī tad, ja tas ir tukšs.

### **Ja esat lietojis Imraldi mazāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis mazāku daudzumu Imraldi šķidrums vai ja injicējat Imraldi retāk nekā noteikts, Jums jāsaņemas ar savu bērna ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta viņam, ka Jūsu bērns ir lietojis zāles mazāk nekā noteikts. Vienmēr paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu vai flakonu, arī tad, ja tas ir tukšs.

### **Ja esat aizmirsis lietot Imraldi**

Ja esat aizmirsis veikt savam bērnam injekciju, injicējiet Imraldi devu uzreiz, kad atceraties. Tad injicējiet Jūsu bērna nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

### **Ja pārtraucat lietot Imraldi**

Lēmumu par Imraldi lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūsu bērna 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 Imraldi injekcijas vai vēlāk.

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums ir:

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

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

- infekcijas pazīmes - drudzis, sliktu 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 adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;

- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (sarecējušu asiņu sakopojums);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūšu kurvī;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās organismā, kas rada skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskās 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, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);

- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiēni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- miokarda infarkts;
- 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;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;

- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- izmainīts nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcijs līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Imraldi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Imraldi satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Imraldi ārējais izskats un iepakojums

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām flakonā ir 0,8 ml dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

Imraldi flakons ir stikla flakons ar adalimumaba šķīdumu. Viens iepakojums satur 2 kastītes, no kurām katrā ir 1 flakons, 1 tukša, sterila šļirce, 1 adata, 1 flakona adapteris un 2 spirta salvetes.

Imraldi var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

### Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

## 7. Lietošanas norādījumi

Turpmākie norādījumi paskaidro, kā injicēt Imraldi. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties tai atbilstoši soli pa solim. Jūsu bērna ārsts vai viņa palīgs apmācīs, kā veikt injekciju un norādīs Jūsu bērnam lietojamo zāļu daudzumu. Nemēģiniet injicēt savam bērnam zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt. Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Neievērojot tālāk aprakstītos soļus, var rasties kontaminācija, kuras rezultātā Jūsu bērnam var rasties infekcija.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar jebkādam citām zālēm.

### Rūpes par flakonu

Flakona uzglabāšana

- Uzglabājiet flakonu ledusskapī, bet nesasaldējiet to.
- Uzglabājiet flakonu kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabājiet flakonu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Flakona iznīcināšana

- Izmantojiet katru flakonu tikai vienu reizi. Nekad neizmantojiet flakonu un citas sastāvdaļas atkārtoti.
- Izmetiet izlietoto flakonu īpašā tvertnē, kā norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits.

### Injekcijas vietas apstrāde

- Injekcijai izvēlieties apvidu ar taukaudiem:  
Parasti labākās injekcijas vietas ir tādi apvidi ar taukaudiem kā vēders. Apvidos ar taukaudiem ir viegli satvert ādu un pareizi ievadīt adatu.
- Katru reizi izmantojiet citu injekcijas vietu:  
izvēloties injekcijas vietu, izvēlieties apvidu, kas nav izmantots nesen, lai izvairītos no sāpīguma un zilumu veidošanās.
- Lēni nospiediet virzuli:  
dažreiz ātra injekcija var būt sāpīga. Nospiežot virzuli lēni, injekcija var būt mazāk nepatīkama.

### Kā injicēt, izmantojot flakonu

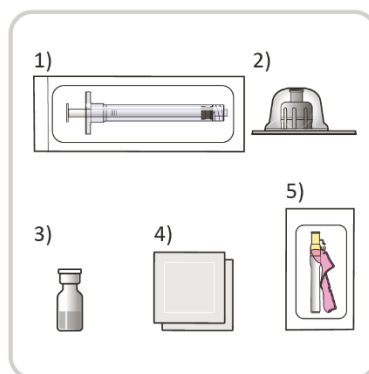
#### 1) Kā rīkoties

- Pārliecinieties, ka Jūs zināt precīzu devai nepieciešamo zāļu daudzumu (tilpumu). Ja Jūs to nezināt, **APSTĀJIETIES ŠAJĀ PUNKTĀ** un sazinieties ar Jūsu ārstu, lai saņemtu tālākus norādījumus.
- Jums būs vajadzīga speciāla tvertne atkritumiem, piemēram, tvertne asiem priekšmetiem vai tāda, kādu ieteikusi Jūsu medicīnas māsa, ārsts vai farmaceits. Novietojiet šo tvertni uz darba virsmas.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izņemiet vienu kastīti, kurā ir viena šļirce, viens flakona adapters, viens flakons, divas spirta salvetes un viena adata. Ja kārbiņā ir otra kastīte citai injekcijai, nekavējoties ievietojiet to atpakaļ ledusskapī.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes, kuru gatavojaties lietot. **NELIETOJIET** nevienam piederumu pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes.
- Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas, taču pagaidām vēl **NEIZŅEMIET** tos no atsevišķajiem iepakojumiem.

- o 1) Vienu 1 ml šļirci



- o 2) Vienu flakona adapteru
- o 3) Vienu flakonu ar Imraldi šķīdumu injekcijām lietošanai bērniem
- o 4) Divas spirta salvetes
- o 5) Vienu adatu.

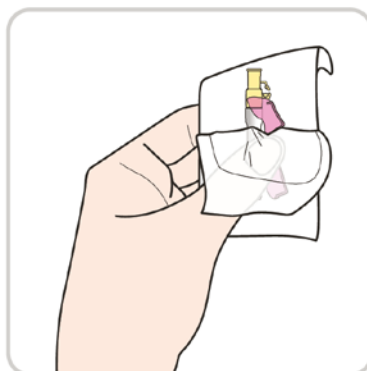


- Imraldi ir dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķidrums. **NELIETOJIET** šķīdumu, ja tas nav dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns vai satur daļiņas.

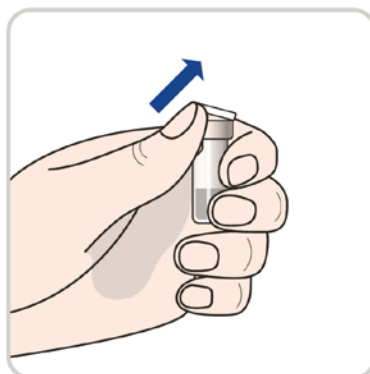
## 2) Imraldi devas sagatavošana injicēšanai

Vispārīga rīcība: **NEIZMETIET** nevienu no piederumiem, iekams injekcija nav pabeigta.

- Sagatavojiet adatu, daļēji atplēšot iepakojumu no gala, kurš atrodas tuvāk dzeltenajam šļirces savienotājam. Atplēsiet iepakojumu tikai tiktāl, lai būtu atsegts dzeltenais šļirces savienotājs. Nolieciet iepakojumu ar caurspīdīgo iepakojuma pusi uz augšu.

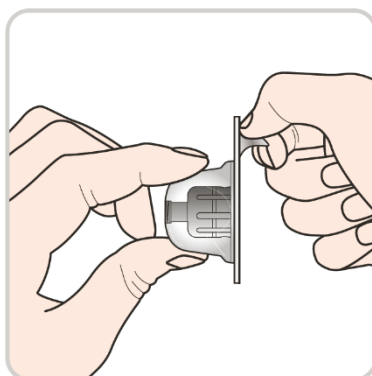


- Noņemiet no flakona balto plastmasas vāciņu, lai būtu redzama flakona aizbāžņa augšdaļa.

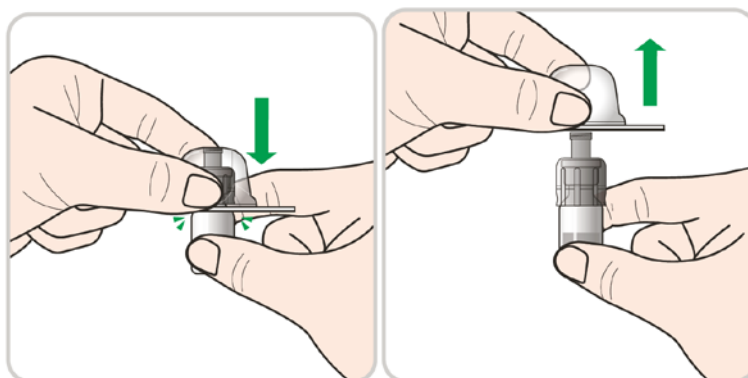


- Izmantojiet vienu no spirta salvetēm, lai noslaucītu flakona aizbāzni. **NEPIESKARIETIES** flakona aizbāžnim pēc tam, kad tas noslaucīts ar spirta salveti.

- Noņemiet pārklājošo materiālu no flakona adaptera iepakojuma, taču neizņemiet flakona adapteru.



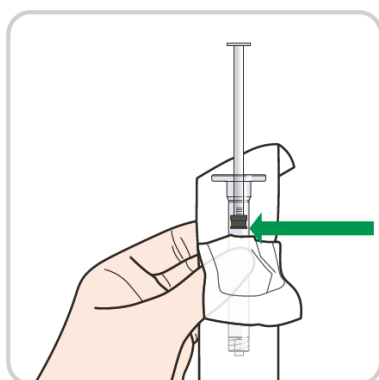
- Turiet flakonu ar flakona aizbāzni uz augšu.
- Kamēr flakona adapters joprojām ir caurspīdīgajā iepakojumā, uzlieciet to uz flakona aizbāžņa, spiežot uz leju, līdz flakona adapters fiksējas paredzētajā vietā.
- Kad esat pārliecināts, ka adapters ir piestiprināts flakonam, noņemiet iepakojumu no flakona adaptera.
- Uzmanīgi nolieciet flakonu ar adapteru uz tīrās darba virsmas. Uzmanieties, lai tas neapgāztos. **NEPIESKARIETIES** flakona adapteram.



- Sagatavojiet šļirci, daļēji atplēšot iepakojumu no gala, kurš atrodas tuvāk baltajam virzuļa stienītim.
- Atplēsiet caurspīdīgo iepakojumu tikai tiktāl, lai atsegtu balto virzuļa stienīti, taču neizņemiet šļirci no iepakojuma.
- Turiet šļirces iepakojumu un **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta parakstītā deva (piemēram, ja parakstītā deva ir 0,5 ml, pavelciet balto virzuļa stienīti līdz 0,6 ml). **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nevelciet tālāk par 0,9 ml pozīciju neatkarīgi no parakstītās devas.
- Parakstītajai devai atbilstošu tilpumu Jūs iestatīsiet vēlākā solī.
- **NEVELCIET** balto virzuļa stienīti pavisam ārā no šļirces.

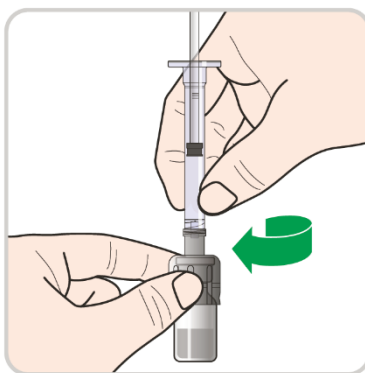
#### **PIEZĪME:**

Ja balto virzuļa stienīti pavisam izvelkat ārā no šļirces, izmetiet šļirci un sazinieties ar Imraldi piegādātāju, lai vienotos par apmaiņu. **NEMĒGINIET** balto virzuļa stienīti ievietot atpakaļ.

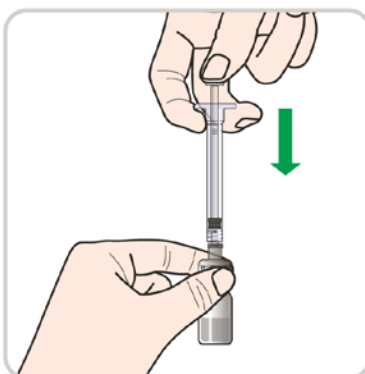


Deva + 0,1 ml

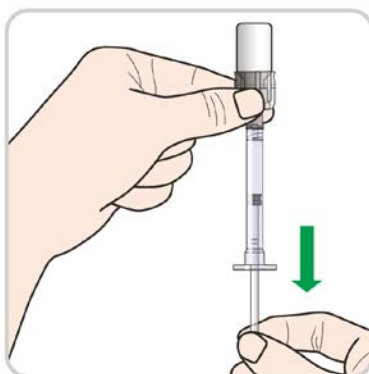
- **NEIZMANTOJIET** balto virzuļa stienīti, lai izņemtu šļirci no iepakojuma. Turiet šļirci aiz graduētās daļas un izņemiet to no iepakojuma. **NELIECIET** šļirci uz darba virsmas.
- Stingri turot flakona adapteru, ievietojiet šļirces galu flakona adapterā un ar vienu roku pagrieziet šļirci pulksteņrādītāja kustības virzienā, līdz jūtama pretestība. **NEPIEVELCIET** pārāk cieši.



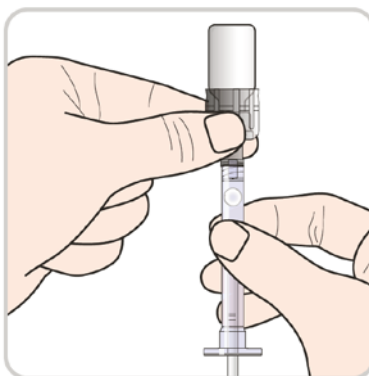
- Turot flakonu, nospiediet balto virzuļa stienīti līdz galam uz leju. Šis solis ir svarīgs, lai iegūtu pareizu devu. Turiet balto virzuļa stienīti un apgrieziet flakonu un šļirci otrādi.



- **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta parakstītā deva. Tas ir svarīgi, lai iegūtu pareizu devu. Parakstītajai devai atbilstošo tilpumu Jūs iestatīsiet 4. solī ("Devas sagatavošana"). Ja parakstītā deva ir 0,5 ml, izvelciet balto virzuļa stienīti uz āru līdz 0,6 ml atzīmei. Jūs redzēsiet, kā zāļu šķidrums no flakona ieplūst šļircē.



- Līdz galam iespiediet balto virzuļa stienīti atpakaļ, lai zāļu šķidrums tiktu iespiests atpakaļ flakonā. Vēlreiz **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz parakstītā deva pārsniegta par 0,1 ml; tas ir svarīgi, lai iegūtu pareizo devu, kā arī lai novērstu gaisa pūslīšu vai gaisa ieslēgumu veidošanos zāļu šķidrumā. Parakstītajai devai atbilstošo tilpumu Jūs iestatīsiet 4. solī ("Devas sagatavošana").

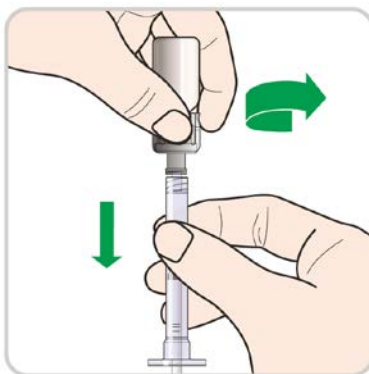


- Ja redzat, ka šļircē esošajā zāļu šķidrumā ir palikuši gaisa pūslīši vai gaisa ieslēgumi, Jūs varat atkārtot šo procesu līdz 3 reizēm. **NEKRATIET** šļirci.

#### PIEZĪME:

Ja baltais virzuļa stienītis tiek pilnībā izvilktis no šļirces, izmetiet šļirci un sazinieties ar Imraldi piegādātāju, lai vienotos par apmaiņu. **NEMĒGINIET** ievietot balto virzuļa stienīti atpakaļ.

- Joprojām turot šļirci otrādi aiz graduētās daļas, ar otru roku noskrūvējot flakona adapteru, noņemiet flakona adapteru kopā ar flakonu. Raugieties, lai flakona adapters no šļirces tiktu noņemts kopā ar flakonu. **NEPIESKARIETIES** šļirces galam.



- Ja tuvu šļirces galam ir redzams liels gaisa pūslītis vai gaisa ieslēgums, **LĒNI** spiediet balto virzuļa stienīti šļircē, līdz šķidrums sāk ieklūst šļirces galā. **NESPIEDIET** balto virzuļa stienīti tālāk par devas pozīciju.

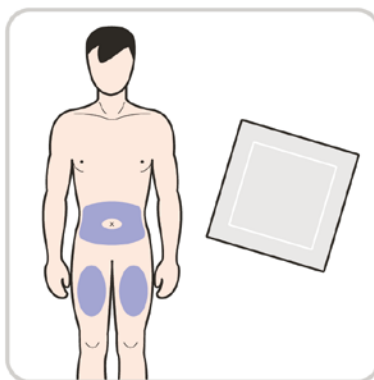
- Piemēram, ja parakstītā deva ir 0,5 ml, **NESPIEDIET** balto virzuļa stienīti tālāk par 0,5 ml pozīciju.
- Pārbaudiet, lai pārlicinātos, ka šļircē palikušais šķidruma daudzums ir vismaz tik liels kā parakstītajai devai atbilstošais tilpums. Ja palikušais tilpums ir mazāks par parakstītajai devai atbilstošo tilpumu, **NELIETOJĒT** šļirci un sazinieties ar savu ārstniecības personu.
- Ar brīvo roku satveriet adatas iepakojumu, turot dzelteno šļirces savienotāju uz leju.
- Turot šļirci uz augšu, ievietojiet šļirces uzgali dzeltenajā šļirces savienotājā un pagrieziet šļirci, kā rāda bultiņa attēlā, līdz sajūtat pretestību. Tagad adata ir piestiprināta šļircei.



- Noņemiet adatas iepakojumu, taču **NENŅĒMIET** caurspīdīgo adatas uzgali.
- Novietojiet šļirci uz tīrās darba virsmas. Nekavējoties turpiniet ar injekcijas vietas un zāļu devas sagatavošanu.

### 3) Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

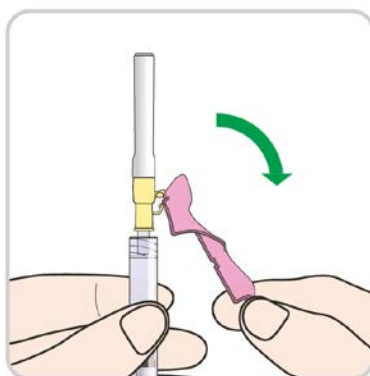
- Izvēlieties vietu uz Jūsu bērna augšstilba vai vēdera (izņemot apvidu ap nabu). **NEIZMANTOJĒT** to pašu vietu kā iepriekšējā injekcijā.
- Jaunajai injekcijas vietai jābūt vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.



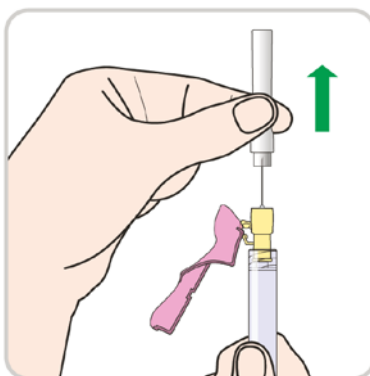
- **NEINJICĒJĒT** vietā, kur āda ir sāpīga, ar zilumiem, nobrāzta, lobās vai ar sarkaniem plankumiem. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija, tādēļ Jums jāsaazinās ar ārstu.
- Lai mazinātu infekcijas iespējamību, noslaukiet injekcijas vietu ar otru spirta salveti. **NEPIESKARIETIES** šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

### 4) Devas sagatavošana

- Paņemiet šļirci, turot adatu uz augšu.
- Ar otru roku atlokiet sāro adatas pārsegu uz leju gar šļirci.



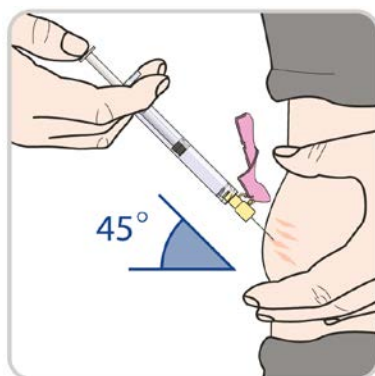
- Noņemiet caurspīdīgo adatas uzgali, ar otru roku velkot to taisni uz augšu.



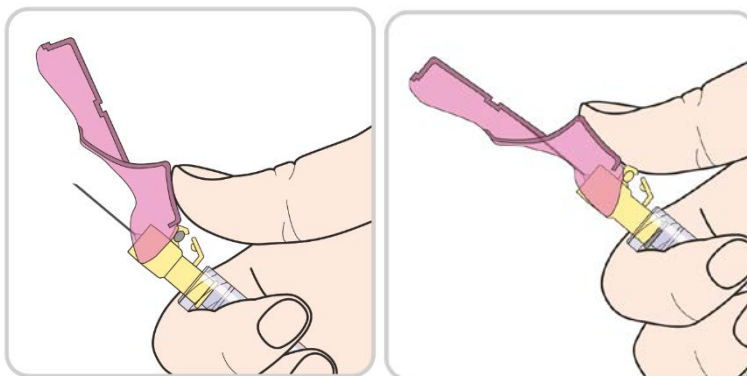
- Adata ir tīra.
- **NEPIESKARIETIES** adatai.
- Pēc caurspīdīgā adatas uzgaļa noņemšanas nekur šļirci **NENOVĪETOJĒT**.
- **NEMĒĢINIET** uzlikt caurspīdīgo adatas uzgali atpakaļ uz adatas.
- Turiet šļirci acu līmenī ar adatu uz augšu, lai skaidri redzētu zāļu daudzumu. Uzmanieties, lai zāļu šķidrums neiekļūtu acī.
- Vēlreiz pārbaudiet parakstīto zāļu daudzumu.
- Uzmanīgi spiediet balto virzuļa stienīti šļircē, līdz šļirce satur parakstīto šķidruma daudzumu. Spiežot balto virzuļa stienīti, liekais šķidrums var izplūst caur adatu. **NESLAUKIET** adatu vai šļirci.

## 5) Imraldi injicēšana

- Ar brīvo roku maigi saņemiet notīrīto ādas daļu un stingri turiet.
- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu.
- Ar ātru, īsu kustību ieduriet adatu līdz galam ādā.
- Atlaidiet satverto ādu.
- Spiediet balto virzuļa stienīti, lai injicētu zāļu šķidrumu – līdz šļirce ir iztukšota.
- Kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, raugoties, lai izvelkot tā saglabātu to pašu leņķi kā ievadot.



- Uzmanīgi uzlokiet sārto adatas pārsegu pār adatu, fiksējiet to paredzētajā vietā un nolieciet šļirci ar adatu uz darba virsmas. **NELIECIET** atpakaļ uz adatas caurspīdīgo adatas uzgali.



- Ar marles gabaliņu uzspiediet injekcijas vietai 10 sekundes. Var būt neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Ja vēlaties, lietojiet plāksteri.

#### 6) Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Jums būs vajadzīga īpaša tvertne atkritumiem, piemēram, tvertne asiem priekšmetiem vai tāda, kādu ieteikusi medicīnas māsa, ārsts vai farmaceits.
- Ievietojiet šļirci ar adatu, flakonu un flakona adapteru īpašā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. **NEIZMETIET** šos priekšmetus kopā ar parastajiem sadzīves atkritumiem.
- Šļirci, adatu, flakonu un flakona adapteru **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti.
- Vienmēr uzglabājiet īpašo tvertni bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Izmetiet visus pārējos lietotos piederumus parastajos saimniecības atkritumos.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē adalimumab

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Imraldi lietošanas un ārstēšanās laikā ar Imraldi. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas, kas veikta Jums (vai Jūsu bērnam), 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 Imraldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas
3. Kā lietot Imraldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imraldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Imraldi un kādam nolūkam to lieto**

Imraldi satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Imraldi paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdā artrīta;
- poliarikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta;
- ar entezītu saistīta artrīta;
- ankilozējošā spondilīta;
- aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskā artrīta;
- psoriāzes;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimības;
- čūlainā kolīta un
- neinfekcioza uveīta.

Imraldi aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar īpašām mērķa vielām.

Adalimumaba mērķa viela ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF $\alpha$ ), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Imraldi samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.



Imraldi lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Imraldi.

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

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

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

### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmo reizi parādās bērnībā.

Imraldi lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6 – 17 gadu vecumā. Pacientiem vispirms var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Imraldi.

### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

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

### Psoriātiskais artrīts

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

Imraldi lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Imraldi var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma 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. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Imraldi arī izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai lielāku, kuriem sistēmiskā ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir ilglaicīga un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma 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.

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

#### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

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

#### Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt nozīmēti citi medikamenti. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Imraldi, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

#### Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Imraldi tiek lietots, lai ārstētu:

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

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Imraldi iedarbība samazina šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas**

### **Nelietojiet Imraldi šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”); Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Imraldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Alerģiska reakcija

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

### Infekcija

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

### Tuberkuloze

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

### Ceļošana/periodiskas infekcijas

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

### B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat **B hepatīta vīrusa (HBV)** nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Imraldi var reaktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

### Vecums, kas lielāks par 65 gadiem

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

### Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas **operācijas vai stomatoloģiskas procedūras**, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Imraldi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Imraldi lietošanu.

## Demielinizējoša slimība

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

## Vakcinācija

- Noteiktas **vakcīnas** satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, ja iespējams, jāsaņem visas viņa vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs lietojat Imraldi 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 Imraldi, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

## Sirds mazspēja

- Ja Jums ir **viegla sirds mazspēja** un Jūs tiek ārstēti ar Imraldi, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Imraldi.

## Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai cīnītos ar infekcijām vai apturētu asiņošanu. Ja Jums sākas **drudzis**, kas nepāriet, vai **viegli rodas zilumi** vai sākas **asiņošana**, vai arī esat ļoti **bāls**, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

## Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta **vēža** veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši Imraldi vai citus TNF $\alpha$  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 Imraldi, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar tādām zālēm kā azatioprīns vai merkaptopurīns. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Imraldi.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, novēroti **nemelanomas ādas vēža** gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni izmainītas ādas laukumi vai ja mainās jau esošie veidojumi vai izmainītās ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF $\alpha$  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 $\alpha$  blokatoru Jums ir piemērota.

## Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

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

## **Bērni un pusaudži**

- Nedodiet Imraldi bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci, ja ieteicams lietot citu devu, nevis 40 mg.

### **Citas zāles un Imraldi**

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

Imraldi var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Imraldi nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdz, uzdodiet tos ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums vajadzētu apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Imraldi grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Imraldi drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Imraldi 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 Imraldi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Imraldi var maz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

### **Imraldi satur nātriju**

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

## **3. Kā lietot Imraldi**

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

### **Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma**

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediatriem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.

Imraldi injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējošu spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu.

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

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Imraldi, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliarikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

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

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

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Imraldi tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

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

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

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

#### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

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

12–17 gadus veci bērni un pusaudži ar hidradenitis suppurativa un ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Imraldi sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja, lietojot 40 mg Imraldi katru otro nedēļu, 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.

Pieaugušie ar Krona slimību

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

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu < 40 kg*

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir pa 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg pēc. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (četrus 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un vēlāk pēc divām nedēļām 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).

Pēc tam parastā deva ir pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Imraldi deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg vispirms (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

#### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

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

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

#### Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

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

Imraldi parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

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

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

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

#### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

Imraldi lieto injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā). Lietošanas norādījumus skatīt 7. punktā.

#### **Ja esat lietojis Imraldi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis Imraldi biežāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un izstāstiet, ka esat ievadījis vairāk nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Imraldi**

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

#### **Ja pārtraucat lietot Imraldi**

Lēmumu par Imraldi lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas pilnīgas 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 Imraldi injekcijas vai vēlāk.

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir:**

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums 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 adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutēs dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;

- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (sarecējušu asiņu sakopojums);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūšu kurvī;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās organismā, kas rada skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;

- miokarda infarkts;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

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

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- izmainīts nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantiviēlas 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 Imraldi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Imraldi pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienu – sargājot no gaismas. Ja vien pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce jāizlieto 31 dienas laikā vai jāiznīcina, pat gadījumā, ja pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Imraldi satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, dzintarskābe, nātrija sukcināts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, mannīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Imraldi ārējais izskats un iepakojums

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir 0,4 ml dzidrš līdz opalescējošš un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

Imraldi ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 vai 6 pilnšļirci(-es) (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargu, gumijas virzuli, virzuļa kātu, drošu korpusu un pirkstu atbalsta plāksnīti lietošanai pacientam, un attiecīgi 2, 2, 4 vai 6 iepakojumā iekļautas spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

### Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Belgiē/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

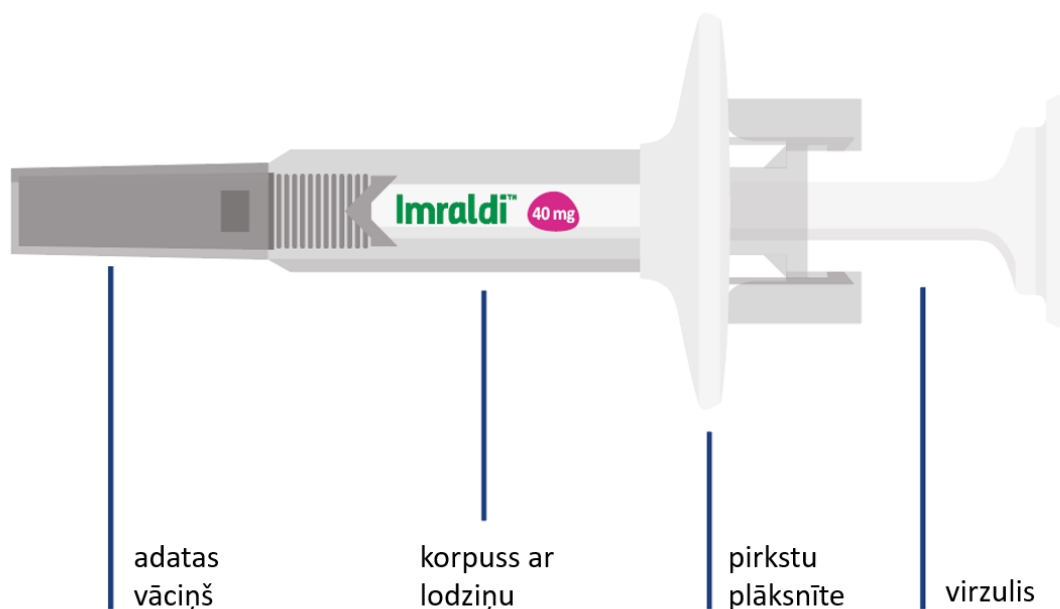
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Lietošanas norādījumi

Rūpīgi ievērojiet šos norādījumus un drīz Jūs pats varēsiet droši sev veikt injekciju.

- Pirms pats veicat injekciju, palūdziet ārstam vai medmāsai, lai Jums parāda, kā lietot pilnšļirci. Ārstam vai medmāsai jāpārliecinās, ka Jūs lietojat šļirci pareizi.

### Vienreizējas devas pilnšļirce



Pēc tam, kad līdz galam būsiet nospiedis virzuli, adata ievilksies, lai novērstu nejaušu saduršanos ar adatu.

### Rīkošanās ar pilnšļirci

#### Šļirces uzglabāšana

- Uzglabājiet šļirci ledusskapī, bet nesasaldējiet to.
- Uzglabājiet šļirci tās kastītē, un neturiet to gaismā.
- Uzglabājiet šļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### Šļirces likvidēšana

- Katru šļirci izmantojiet tikai vienu reizi. Nekādā gadījumā neizmantojiet šļirci atkārtoti.
- Izmetiet izlietoto šļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

#### Piesardzības pasākumi

- Ja šļirce ir nokritusi ar UZLIKTU vāciņu, šļirci var lietot.
- Ja šļirce ir nokritusi ar NOŅEMTU vāciņi, nelietojiet šļirci. Adata var būt netīra vai bojāta.
- Nelietojiet bojātu šļirci.

## Injekcijas vietas aprūpe

- Injekcijai izvēlieties vietu ar zemādas tauku slāni: vietas ar zemādas tauku slāni, piemēram, vēders, parasti ir vislabākās vietas injekcijai. Šādas vietas ir vieglāk saspiest un tajās ir viegli pareizi ievadīt adatu.
- Katru reizi izmantojiet citu injekcijas vietu: izvēloties injekcijas vietu, izvēlieties tādu vietu, kas nav tikko lietota, lai neveidotos sāpīgs rajons un asins izplūdumi.
- Virzuli nospiediet lēnām: reizēm ātra injekcija var būt sāpīga. Ja nospiedīsiet šļirces virzuli lēnām, injekcija var būt patīkamāka.

## Kā veikt injekciju ar pilnšļirci

### 1. Sagatavojiet piederumus



Nolieciet pilnšļirci un spirta salvetes uz tīras, sausas virsmas.

- Neaizmirstiet nomazgāt rokas!
- Vēl nenonēmiem vāciņu!

### 2. Uzgaidiet 15-30 minūtes

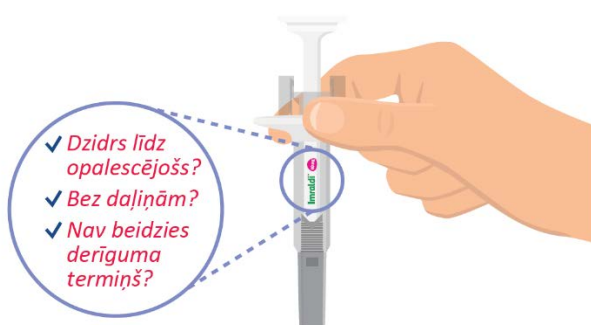


Uzgaidiet 15-30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru; tas palīdz samazināt sāpes injekcijas laikā.

- Vēl nenonēmiem vāciņu!



### 3. Apskatiet zāles un derīguma termiņu

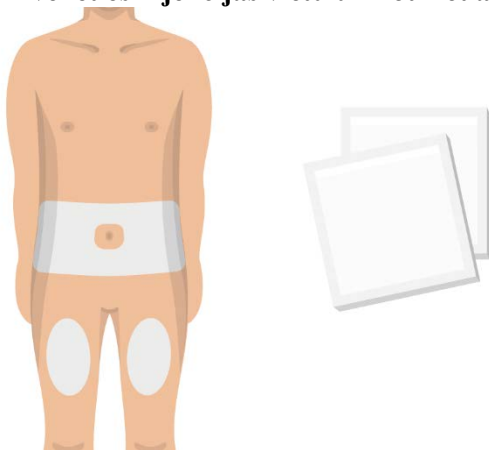


Vienmēr pārlicinieties, ka zāles ir dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem un tām nav beidzies derīguma termiņš. Nelietojiet zāles, ja tās nav dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem vai tām ir beidzies derīguma termiņš.

Zālēs var būt redzami 1 vai vairāki burbuļi, tas ir normāli. Nav nepieciešams to izspiest.

- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 4. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet ādu

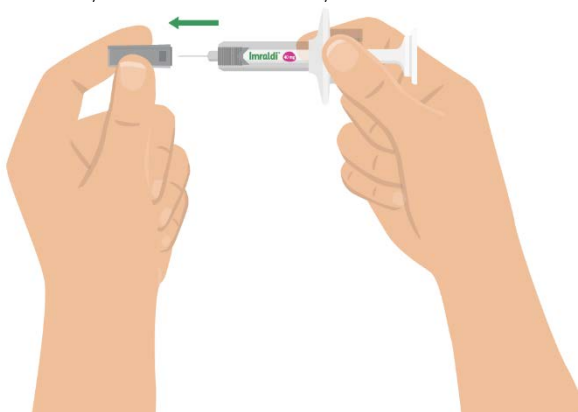


Izvēlieties uz ķermeņa injekcijas vietu. Vislabākā vieta ir vēders (izņemot rajonu ap nabu) vai augšstilbi.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Pēc tam vairs nepieskarieties injekcijas vietai pirms injekcijas.

- Izvairieties no ādas, kas ir sāpīga, ar asins izplūdumiem, rētām, zvīņošanas vai sarkaniem plankumiem.

### 5. Noņemiet adatas vāciņu

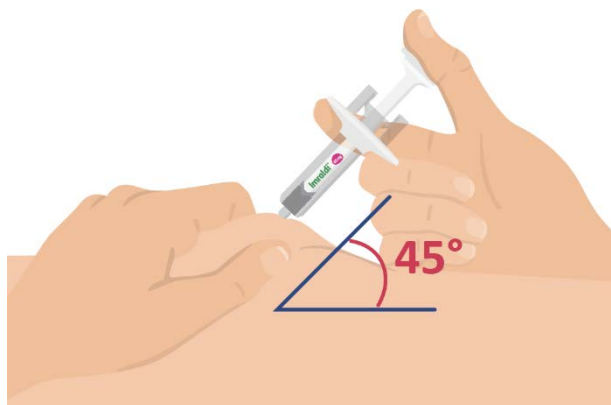


Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu.

No adatas gala var izdalīties pāris šķidruma pilnieni, tas ir normāli.

Ja noņemat adatas vāciņu, pirms esat gatavs veikt injekciju, **nelieciet atpakaļ adatas vāciņu**. Tādējādi var saliekt vai sabojāt adatu. Jūs varat nejauši sadurties vai izspiest zāles.

## 6. Saspiediet ādu un ieduriet adatu



Uzmanīgi saspiediet ādu un līdz galam ieduriet adatu aptuveni 45 grādu leņķī.

## 7. Līdz galam nospiediet virzuli

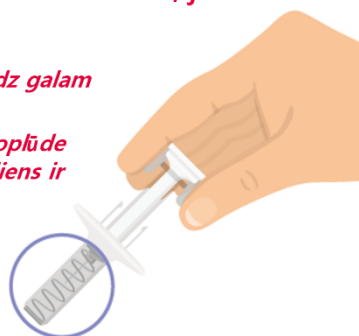


Turiet šļirci nekustīgi un līdz galam nospiediet virzuli. Pēc tam paceliet īkšķi, lai adata varētu ievilkties šļirces korpusā.

## 8. Izvelciet šļirci un izmetiet to

**Jūs esat ievadījis paredzēto devu, ja...**

- ✓ *adata ir atvilka*
- ✓ *virzulis ir iebīdīts līdz galam*
- ✓ *nav notikusi zāļu noplūde (neliels redzams piliens ir pieļaujams)*



Izvelciet šļirci no ādas.

Pēc Imraldi injekcijas pārliedzinieties, ka adata ir ievilkta šļircē un tūlīt izmetiet izmantoto šļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Jūs neesat pārliedzināts, vai esat ievadījis paredzēto devu? Sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē adalimumab

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Imraldi lietošanas un ārstēšanās laikā ar Imraldi. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas, kas veikta Jums (vai Jūsu bērnam), 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 Imraldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas
3. Kā lietot Imraldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imraldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### 1. Kas ir Imraldi un kādam nolūkam to lieto

Imraldi satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Imraldi paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdā artrīta;
- poliarikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta;
- ar entezītu saistīta artrīta;
- ankilozējošā spondilīta;
- aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskā artrīta;
- psoriāzes;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimības;
- čūlainā kolīta un
- neinfekcioza uveīta.

Imraldi aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar īpašām mērķa vielām.

Adalimumaba mērķa viela ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF $\alpha$ ), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Imraldi samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Imraldi.

Imraldi var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Imraldi var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti Imraldi lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka metotreksāts nav jālieto, Imraldi var lietot vienu pašu.

### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmo reizi parādās bērnībā.

Imraldi lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6 – 17 gadu vecumā. Pacientiem vispirms var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Imraldi.

### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušajiem. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums dos Imraldi, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

### Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas saistīta ar psoriāzi.

Imraldi lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušiem. Imraldi var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma 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. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušiem. Imraldi arī izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai lielāku, kuriem sistēmiskā ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir ilglaicīga un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma 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.

Imraldi lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Imraldi var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums dos Imraldi.

#### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Imraldi, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

#### Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Imraldi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tikt nozīmēti citi medikamenti. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Imraldi, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

#### Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas.

Imraldi tiek lietots, lai ārstētu:

- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no divu gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Imraldi iedarbība samazina šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Imraldi lietošanas**

### **Nelietojiet Imraldi šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”); Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Imraldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Alerģiska reakcija

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas** ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Imraldi un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

### Infekcija

- Ja Jums ir **infekcija**, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Imraldi lietošanas. Ja šaubāties, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūs varat **vieglāk** iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Šis risks var palielināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas, citas oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūno sistēmu) un sepse (asins saindēšanās). Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Imraldi lietošanu.

### Tuberkuloze

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar Imraldi, bijuši saslimšanas gadījumi ar **tuberkulozi**, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Imraldi pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures ievākšanu un skrīninga testus (piemēram, krūšu kurvja rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### Ceļošana/periodiskas infekcijas

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.

### B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat **B hepatīta vīrusa (HBV)** nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Imraldi var reaktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

### Vecums, kas lielāks par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Imraldi lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Imraldi terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

### Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Ja Jums tiek plānotas **operācijas vai stomatoloģiskas procedūras**, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Imraldi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Imraldi lietošanu.

## Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās **demielinizējoša slimība** (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, kā multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Imraldi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

## Vakcinācija

- Noteiktas **vakcīnas** satur dzīvas, bet novājinātas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Imraldi. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Imraldi, ja iespējams, jāsaņem visas viņa vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs lietojat Imraldi 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 Imraldi, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

## Sirds mazspēja

- Ja Jums ir **viegla sirds mazspēja** un Jūs tiekat ārstēti ar Imraldi, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijusi vai ir smaga sirds slimība. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Imraldi.

## Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, lai cīnītos ar infekcijām vai apturētu asiņošanu. Ja Jums sākas **drudzis**, kas nepāriet, vai **viegli rodas zilumi** vai sākas **asiņošana**, vai arī esat ļoti **bāls**, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

## Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta **vēža** veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši Imraldi vai citus TNF $\alpha$  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 Imraldi, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar tādām zālēm kā azatioprīns vai merkaptopurīns. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Imraldi.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši Imraldi, novēroti **nemelanomas ādas vēža** gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni izmainītas ādas laukumi vai ja mainās jau esošie veidojumi vai izmainītās ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF $\alpha$  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 $\alpha$  blokatoru Jums ir piemērota.

## Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

- Retos gadījumos ārstēšana ar Imraldi var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

## **Bērni un pusaudži**

- Nedodiet Imraldi bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ieteicams lietot citu devu, nevis 40 mg.

### **Citas zāles un Imraldi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Imraldi var lietot vienlaikus ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Imraldi nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdz, uzdodiet tos ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums vajadzētu apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Imraldi injekcijas.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Imraldi grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Imraldi drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Imraldi 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 Imraldi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Imraldi var maz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Imraldi lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

### **Imraldi satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 0,4 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Imraldi**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Imraldi pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir pieejamas tikai kā 40 mg deva. Tādējādi nav iespējams lietot Imraldi pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci pediatriem pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, ir jāizmanto citas zāļu formas, kas piedāvā šādu izvēli.



Imraldi injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējošo spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir pa vienai 40 mg adalimumaba devai katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Imraldi. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Imraldi var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaikus ar Imraldi, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

*Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Imraldi tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg*

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

*4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi ieteicamā sākumdeva ir 40 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar hidradenitis suppurativa ir sākumā 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas veidā vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu. Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

#### 12–17 gadus veci bērni un pusaudži ar hidradenitis suppurativa un ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Imraldi sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja, lietojot Imraldi 40 mg katru otro nedēļu, 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.

#### Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar Krona slimību

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu < 40 kg*

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākumdeva un pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva needarbojas pietiekami labi, reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

*6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā devu shēma ir 80 mg liela sākumdeva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā sākumdevu var nozīmēt 160 mg (četrus 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc divām nedēļām 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).

Pēc tam parastā deva ir pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Imraldi deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg vispirms (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nedarbosies pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

#### Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

*Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg*

Parastā Imraldi deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg

injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas injekcijas vienā dienā), turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Imraldi tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā Imraldi lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Imraldi var lietot arī vienu pašu.

### Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu < 30 kg*

Imraldi parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

*Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg*

Imraldi parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

Imraldi lieto injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā). Lietošanas norādījumus skatīt 7. punktā.

### **Ja esat lietojis Imraldi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis Imraldi biežāk nekā noteikts, Jums jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat ievadījis vairāk nekā vajadzīgs. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

### **Ja esat aizmirsis lietot Imraldi**

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Imraldi devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

### **Ja pārtraucat lietot Imraldi**

Lēmumu par Imraldi lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas pilnīgas 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 Imraldi injekcijas vai vēlāk.

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir:**

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums 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 adalimumaba lietošanas gadījumā:

**Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- vēdera sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcijas;
- mutēs dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;

- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (sarecējušu asiņu sakopojums);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūšu kurvī;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās organismā, kas rada skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- miokarda infarkts;

- maisiņš 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 dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, acs redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms – stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, divainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- Ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes.

Šādas blakusparādības:

**Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- izmainīts nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantiviēlas 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 Imraldi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Imraldi pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienu – sargājot no gaismas. Ja vien pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā jāizlieto 31 dienas laikā vai jāiznīcina, pat gadījumā, ja pildspalvveida pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Imraldi satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, dzintarskābe, nātrijs sukcināts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, mannīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Imraldi ārējais izskats un iepakojums

Imraldi 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir 0,4 ml dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

Imraldi ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 vai 6 pildspalvveida injektoru(-us), kurā(-os) ievietota pilnšļirce (I tipa stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargu un gumijas virzuli lietošanai pacientam un attiecīgi 2, 2, 4 vai 6 iepakojumā iekļautas spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

### Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64



**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

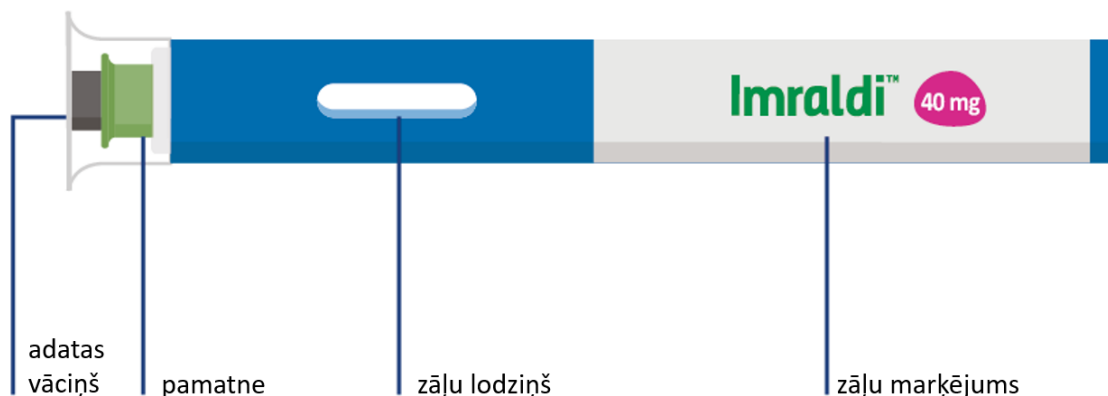
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Lietošanas norādījumi

Rūpīgi ievērojiet šos norādījumus un drīz Jūs pats varēsiet droši sev veikt injekciju.

- Pirms pats veicat injekciju, palūdziet ārstam vai medmāsai, lai Jums parāda, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci. Ārstam vai medmāsai jāpārliecinās, ka Jūs lietojat pildspalvveida pilnšļirci pareizi.

### Vienreizējas devas pildspalvveida pilnšļirce



#### Pildspalvveida pilnšļircei nav pogas.

Adata ir paslēpta aiz zaļās pamatnes. Stingri piespiežot pildspalvveida pilnšļirci ādai, injekcija sākas automātiski.

#### Rīkošanās ar pildspalvveida pilnšļirci

##### Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī, bet nesasaldējiet to.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci tās kastītē, un neturiet to gaismā.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

##### Pildspalvveida pilnšļirces likvidēšana

- Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienu reizi. Nekādā gadījumā neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

##### Piesardzības pasākumi

- Ja pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi ar UZLIKTU vāciņu, pildspalvveida pilnšļirci var lietot. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi ar NONEMTU vāciņi, nelietojiet to. Adata var būt netīra vai bojāta.
- Nelietojiet bojātu pildspalvveida pilnšļirci.

## Injekcijas vietas aprūpe

- Injekcijai izvēlieties vietu ar zemādas tauku slāni: vietas ar zemādas tauku slāni, piemēram, vēders, parasti ir vislabākās vietas injekcijai. Vietās ar zemādas tauku slāni ir vieglāk pareizi ievadīt adatu.
- Katru reizi izmantojiet citu injekcijas vietu: izvēlieties injekcijas vietu, izvēlieties tādu vietu, kas nav tikko lietota, lai neveidotos sāpīgs rajons un asins izplūdumi.

## Kā veikt injekciju ar pildspalvveida pilnšļirci

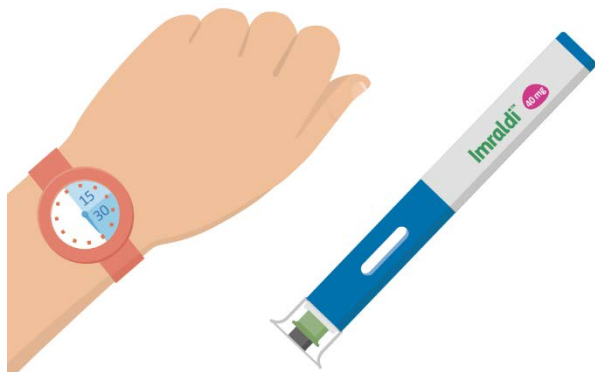
### 1. Sagatavojiet piederumus



Nolieciet pildspalvveida pilnšļirci un spirta salvetes uz tīras, sausas virsmas.

- Neaizmirstiet nomazgāt rokas!
- Vēl nenoņemiet vāciņu!

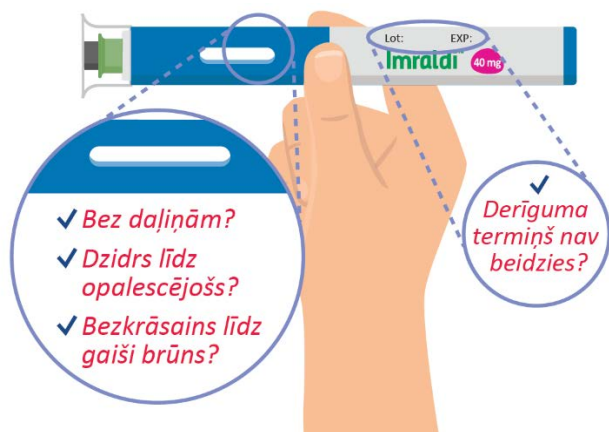
### 2. Uzgaidiet 15-30 minūtes



Uzgaidiet 15-30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru; tas palīdz samazināt sāpes injekcijas laikā.

- Vēl nenoņemiet vāciņu!

### 3. Apskatiet zāles un derīguma termiņu

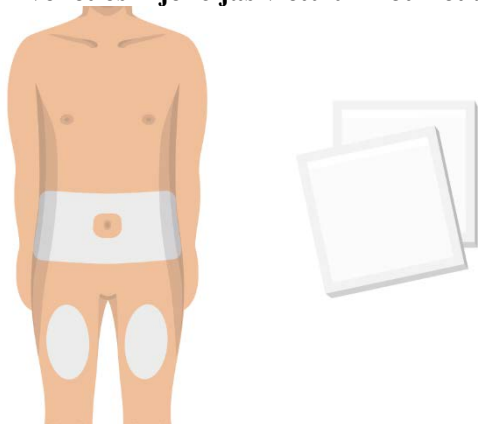


Vienmēr pārlicinieties, ka zāles ir dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem un tām nav beidzies derīguma termiņš. Nelietojiet zāles, ja tās nav dzidras līdz opalescējošas, bezkrāsainas līdz gaiši brūnas, bez piemaisījumiem vai tām ir beidzies derīguma termiņš.

Zālēs var būt redzami 1 vai vairāki burbuļi, tas ir normāli. Nav nepieciešams to izspiest.

- Vēl nenonemiet vāciņu!

### 4. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet ādu

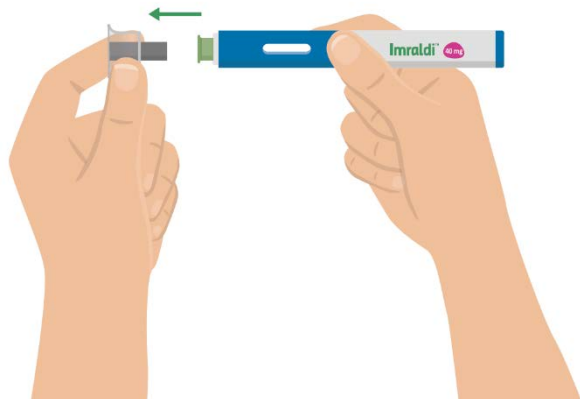


Izvēlieties uz ķermeņa injekcijas vietu. Vislabākā vieta ir vēders (izņemot rajonu ap nabu) vai augšstilbi.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Pēc tam vairs nepieskarieties injekcijas vietai pirms injekcijas.

- Izvairieties no ādas, kas ir sāpīga, ar asins izplūdumiem, rētām, zvīņošanas vai sarkaniem plankumiem.

### 5. Noņemiet caurspīdīgo adatas vāciņu

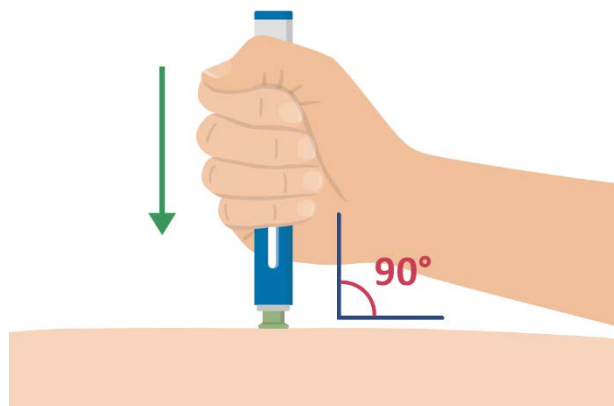


Uzmanīgi noņemiet pildspalvveida pilnšļircei caurspīdīgo adatas vāciņu ar metāla centrālo daļu.

No adatas gala var izdalīties pāris šķidruma pilnieni, tas ir normāli.

Ja noņemat adatas vāciņu, pirms esat gatavs veikt injekciju, **nelieciet atpakaļ adatas vāciņu**. Tādējādi var saliekt vai sabojāt adatu. Jūs varat nejauši sadurties vai izspiest zāles.

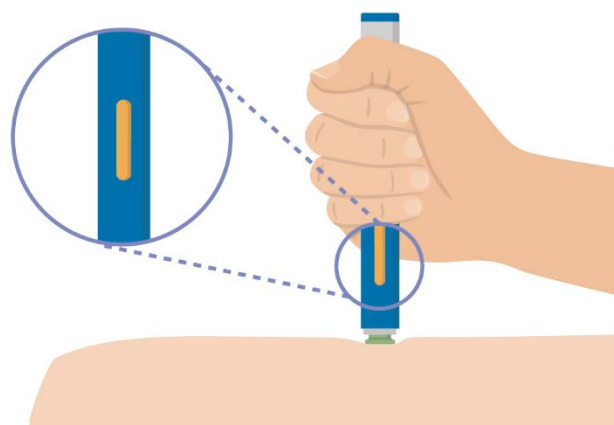
#### 6. Novietojiet zaļo pamatni, nospiediet uz leju un turiet



Novietojiet zaļo pamatni uz ādas (90 grādu leņķī) un stingri nospiediet visu pildspalvveida pilnšļirci uz leju, lai uzsāktu injekciju.

- Spiežot pildspalvveida pilnšļirci uz leju, sākas injekcija. Iespējams, Jūs dzirdēsiet 1. klikšķi.

#### 7. Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci



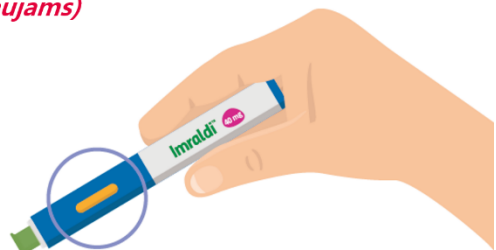
Spiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu tik ilgi, kamēr zāļu lodziņš aizpildās ar dzeltenas krāsas indikatoru un indikatora kustība beidzas.

- Pēc dažām sekundēm Jūs, iespējams, dzirdēsiet 2. klikšķi.

#### 8. Apstipriniet pilnas devas ievadišanu un likvidējiet

**Jūs esat ievadījis paredzēto devu, ja...**

- ✓ *“Viss” lodziņš ir dzeltens*
- ✓ *nav notikusi zāļu noplūde (neliels redzams piliens ir pieļaujams)*



Pēc Imraldi injekcijas pārlicinieties, ka viss zāļu lodziņš ir iekrāsojies dzeltenā krāsā.

Izmetiet izmantoto pildspalvveida pilnšļirci īpašā konteinerā, kā apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

- Jūs neesat pārlicināts, vai esat ievadījis paredzēto devu? Sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.