

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena 0,4 ml vienas devas pilnšļircē satur 40 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Viena 0,4 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē satur 40 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir rekombinēta humanizēta monoklonālā antivielā, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.  
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Libmyris kombinācijā ar metotreksātu ir paredzēts:

- vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tai skaitā metotreksātu, ir bijusi nepietiekama;
- smagas, aktīvas un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Libmyris var lietot monoterapijā metotreksāta nepanesības gadījumā vai tad, kad ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota Libmyris.

Pierādīts, ka lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, samazinās locītavu bojājuma progresēšanas ātrums, ko nosaka rentgenoloģiski, un uzlabojas fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

*Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts*

Libmyris kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšana pacientiem no 2 gadu vecuma ar nepietiekamu atbildes reakciju uz vienu vai vairākiem

SMPRZ. Libmyris var lietot monoterapijā metotreksāta nepanesamības gadījumā vai tad, kad ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā) Libmyris. Adalimumabs nav pētīts pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

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

#### Aksiāls spondiloartrīts

##### *Ankilozējošs spondilīts (AS)*

Libmyris ir indicēts smaga, aktīva AS ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

##### *Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem*

Libmyris ir indicēts, lai ārstētu pieaugušos ar smagu aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu CRO līmeni un/vai MRI atradi, ja šiem pacientiem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesamība.

#### Psoriātisks artrīts

Libmyris ir indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju SMPRZ terapiju nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka adalimumabs samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas pacientiem ar poliartikulāriem simetriskiem slimības apakštipiem noteikts rentgenogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fiziskās funkcijas.

#### Psoriāze

Libmyris ir indicēts vidēji smagas vai smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota sistēmiska terapija.

#### Perēkļainā psoriāze pediatriem pacientiem

Libmyris ir indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz lokālo terapiju un fototerapiju vai kuriem nav piemērota šāda terapija.

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

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

#### Krona slimība

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

#### Krona slimība pediatriem pacientiem

Libmyris ir indicēts vidēji smagas vai smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo

terapiju, arī primāru uztura terapiju, kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

### Čūlainais kolīts

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

### Čūlainais kolīts pediatriem

Libmyris ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un/vai 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

### Uveīts

Libmyris ir indicēts neinfekcioza vidusslāņa, mugurējā uveīta un panuveīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem, pacientiem, kuriem jāierobežo kortikosteroīdi vai pacientiem, kuriem kortikosteroīdu terapija nav piemērota.

### Uveīts pediatriem

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar Libmyris jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts Libmyris. Pirms Libmyris terapijas sākuma oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Libmyris 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 Libmyris.

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

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

### Devas

#### *Reimatoīdais artrīts*

Ieteicamā Libmyris deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā kā vienu devu. Ārstēšanas laikā ar Libmyris jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris 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 lietošanas pārtraukšana

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

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

#### *Ankilozējošs spondilīts, aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem un psoriātisks artrīts*

Ieteicamā Libmyris deva pacientiem ar AS, aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā kā vienu devu.

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 Libmyris sākuma deva pieaugušiem pacientiem ir 80 mg, ko ievada subkutāni, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas ievada 40 mg subkutāni katru otro nedēļu.

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

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbilstošas atbildes reakcijas, ievadot 40 mg Libmyris katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc devas palielināšanas nav atbilstošas atbildes reakcijas, ir atkārtoti rūpīgi jāizvērtē 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu terapijas turpināšanas ieguvumi un riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja atbilstošā 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 (HS)*

Ieteicamā Libmyris dozēšanas shēma HS ārstēšanai pieaugušiem pacientiem sākotnēji ir 160 mg 1. dienā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2. nedēļas vēlāk 15. dienā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt antibiotisko līdzekļu lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Libmyris ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

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

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

### *Krona slimība*

Ieteicamā Libmyris indukcijas dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz terapiju, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (ievada kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā (ievada kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā), apzinoties, ka indukcijas laikā blakusparādību risks ir augstāks.

Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Alternatīvi, ja pacients ir pārtraucis lietot Libmyris un slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, Libmyris var lietot atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir neliela.

Uzturošas terapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Libmyris katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

### *Čūlainais kolīts*

Ieteicamā Libmyris indukcijas devas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu ir 160 mg 0. nedēļā (ievadītas kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (ievadītas kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

Uzturošas terapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

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

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 2–8 nedēļu ārstēšanas laikā. Libmyris terapiju nedrīkst turpināt pacientiem, kuriem šajā laika posmā nav atbildes reakcijas.

### *Uveīts*

Ieteicamā Libmyris deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir sākotnēja 80 mg deva, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Ārstēšanu ar Libmyris var uzsākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīnisko praksi, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Libmyris uzsākšanas.

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

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

### *Pediātriskā populācija*

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tādēļ Libmyris nav iespējams ievadīt pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

### Juvenīls idiopātisks artrīts

#### *Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma*

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

### **1. tabula. Libmyris deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu**

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

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

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

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

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

### **2. tabula. Libmyris deva pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts**

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

Adalimumabs nav pētīts pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem un kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts.

### Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankirozējošs spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā AS un psoriātiska artrīta indikāciju gadījumā.

### Perēkļainā psoriāze pediātriskiem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva 4–17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi Libmyrisir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

### **3. tabula. LibmyrisAdalimumaba deva pediātriskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
no 15 kg līdz < 30 kg	-
≥ 30 kg	Sākuma deva ir 40 mg, kam seko 40 mg, kas tiek ievadīta katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu pēc sākuma devas ievadīšanas

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

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

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

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

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

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

Ieteicamā Libmyris deva subkutānas injekcijas veidā Libmyrisir 80 mg 0. nedēļā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

Pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Antibiotisko līdzekļu lietošanu ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt, ja nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Libmyris pacientam ieteicams katru dienu apstrādāt HS bojājumus ar antiseptisku līdzekli lokālai lietošanai.

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Libmyris lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

Nepārtrauktas ilgstošas ārstēšanas gadījumā periodiski jāizvērtē terapijas sniegtais ieguvums un risks (skatīt datus pieaugušajiem 5.1. apakšpunktā).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

#### Krona slimība pediatriiskiem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Libmyrisir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **4. tabula. Adalimumaba deva pediatriiskiem pacientiem ar Krona slimību**

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



	blakusparādību risks: • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	
--	--	--

\* Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšīrce, 40 mg pildspalvveida pilnšīrce un 80 mg pilnšīrce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg.

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var būt lietderīga devas palielināšana:

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

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

#### Čūlainais kolīts pediatriem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar čūlaino kolītu Libmyris ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **5. tabula. Adalimumaba deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu**

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Uzturošā deva, sākot ar 4. nedēļu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg 0. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un</li> <li>• 40 mg 2. nedēļā (viena 40 mg injekcija)</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 (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un</li> <li>• 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg katru otro nedēļu</li> </ul>

\* Pediatriem pacientiem, kuri Libmyris lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto uzturošo devu.

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

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

#### Uveīts pediatriem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma ar uveītu, Libmyris ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pediatrikā uveīta gadījumā nav pieredzes par ārstēšanu ar adalimumabu bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas.

#### **6. tabula. Adalimumaba deva pediatriem pacientiem ar uveītu**

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

Uzsākot ārstēšanu ar Libmyris, vienu nedēļu pirms uzturošās terapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa

masu  $\geq 30$  kg, var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem  $< 6$  gadu vecumā nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Nepārtrauktas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienu reizi gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā. Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

#### **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 atbilstoši NYHA klasifikācijai) (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 uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām. Plaušu darbības traucējumu dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Libmyris, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat četrus mēnešus, tāpēc novērošana jāturpina visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Libmyris nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem ir bijuši saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri apceļojuši apvidus ar augstu tuberkulozes vai endēmiskās mikozes, piemēram, histoplazmozes, kokcidiodomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Libmyris terapijas risks un ieguvumi (skatīt „Citas oportūnistiskas infekcijas“).

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

##### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, ko izraisījušas baktēriju, mikobaktēriju, invazīvas sēnīšu, parazitā, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listerioze, legioneloze un pneimocistoze.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ir pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letāliem iznākumiem, kas saistīti ar infekcijām.

#### *Tuberkuloze*

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

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris, 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 iepriekšējas un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāņem vērā vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta risku, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

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

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

Ja ir diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris jāuzsāk atbilstoša profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiska ārstēšana pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī tad, ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt piemērotu ārstēšanas kursu.

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

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Libmyris 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*

Pacienti, kuri saņem adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām. Pacienti, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas ne vienmēr atklāja, tāpēc ārstēšana bija novēlota, kas reizēm izraisīja letālu iznākumu.

Pacienti, kuriem rodas tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, elpas trūkums un/vai plaušu infiltrāti, vai cita nopietna sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Libmyris lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu ar invazīvām sēnīšu infekcijām aprūpē.

#### **B hepatīta reaktivācija**

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piemēram, pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacienti pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris jāpārbauda, vai nav HBV infekcija.

Pacientiem, kuriem ir pozitīvs B hepatīta infekcijas testa rezultāts, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

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

### Neiroloģiski traucējumi

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

### Alerģiskas reakcijas

Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas, klīniskajos pētījumos novēroja retāk. Pēc adalimumaba lietošanas ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā anafilaksi. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, Libmyris lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

### Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumaba, nenovēroja vēlīnā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai skaitliskas efektoro T-, B-, NK-šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu izmaiņām.

### Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcregistrācijas periodā bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažkārt ar letālu iznākumu. Aptuveni puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, kas parasti bija saistīti ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, nevar izslēgt.

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par reti hepatosplēniskas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti

agresīva slimības gaita un tas parasti ir letāls. Daži no šiem hepatosplēniskajiem T-šūnu limfomas gadījumiem tika atklāti gados jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Libmyris kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kuri ārstēti ar Libmyris, nevar izslēgt hepatosplēniskas T-šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē, pirms ārstēšanas ar Libmyris un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav melanomas ādas vēzis. Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF-antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ziņots arī par melanomu un Merkela (*Merkel*) šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētnieciskajā klīniskajā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF antagonista, infliksimaba, lietošana pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

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

### Hematoloģiskas reakcijas

Lietojojot TNF-antagonistus, ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem, tai skaitā par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par asinsrades sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, kuriem Libmyris lietošanas laikā rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām (piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģisko rādītāju novirzes, jāapsver Libmyris terapijas pārtraukšana.

### Vakcinācija

Pētījumā, kurā piedalījās 226 pieaugušās personas ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Dati par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

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

Pacientus, kuri saņem Libmyris, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti adalimumaba iedarbībai, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

### Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ziņots arī par sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās gadījumiem. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe atbilstoši NYHA klasifikācijai) Libmyris jālieto piesardzīgi. Libmyris ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Libmyris jāpārtrauc.

#### Autoimūnie procesi

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

#### Vienlaicīga bioloģisku SMPRZ vai TNFantagonistu lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgu lietojot anakinru un citu TNF-antagonistu, etanercepta, novēroja nopietnas infekcijas, 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).

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

#### Ķirurģiska operācija

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba ilgais eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram nepieciešama ķirurģiska operācija Libmyris terapijas laikā, ir rūpīgi jānovēro, vai neatīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ierobežota.

#### Tievo zarnu nosprostošanās

Atbildes reakcijas trūkums uz Krona slimības ārstēšanu var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

#### Gados vecāki pacienti

Nopietnas infekcijas biežāk radās 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 šiem gadījumiem bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

#### Pediatriskā populācija

Skatīt sadaļu "Vakcinācija" iepriekš.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 0,4 ml, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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

Adalimumabs ir pētīts pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un psoriātisku artrītu, kuri lietoja adalimumabu monoterapijā, un tiem, kuri vienlaicīgi lietoja metotreksātu. Lietojot adalimumabu kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar lietošanu monoterapijā. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu adalimumaba efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un jāturpina to lietot vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Libmyris devas.

##### Grūtniecība

Prospektīvi apkopotie dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai ar zināmiem dzīvi dzimušu bērnu iznākumiem, ieskaitot vairāk nekā 1500 grūtniecību, kas bija pakļautas iedarbībai pirmajā trimestrī, neuzrāda jaundzimušo malformāciju rādītāja palielināšanos.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras tika ārstētas adalimumabu vismaz pirmajā trimestrī, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras netika ārstētas ar adalimumabu. Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu iedzimtu defektu izplatība dzimšanas brīdī. Grūtniecību, kas beidzas ar vismaz vienu piedzimušu dzīvu bērnu ar nozīmīgu iedzimtu defektu, rādītājs bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētām RA sievietēm un 5/74 (6,8 %) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,31; 95 % TI: 0,38-4,52) un 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). Koriģētā izredžu attiecība (ņemot vērā sākotnējā stāvokļa atšķirības) bija 1,10 (95 % TI: 0,45-2,73), apvienojot RA un KS. Sekundārie mērķa kritēriji – spontānie aborti, nelieli iedzimti defekti, priekšlaicīgas dzemdības, auguma garums piedzimstot un smagas vai oportunistiskas infekcijas — izteikti neatšķīrās ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģijas ierobežojumi, tai skaitā mazs paraugkopas lielums un nerandomizētais plānojums.

Augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālajā periodā nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF $\alpha$  inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

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

## Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti zemā koncentrācijā, un tā koncentrācija mātes pienā cilvēkiem ir 0,1 % līdz 1 % no līmeņa mātes serumā. Lietojot iekšķīgi, imūnglobulīna G olbaltumvielas tiek pakļautas proteolīzei zarnās, un to biopieejamība ir zema. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav sagaidāma. Tādēļ Libmyris var lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

## Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

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

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

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti ar īslaicīgu un ilgstošu slimību, juvenīlu idiopātisku artrītu (poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un ar entezītu saistītu artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (AS un aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, HS un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kuri saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

Saistībā ar adalimumaba lietošanu ir ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. TNF-antagonisti, piemēram, adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vīzi. Saistībā ar adalimumaba lietošanu ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportunistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā leikozi, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tās ietvēra retus ziņojumus par pancitopēniju, aplastisku anēmiju, demielinizējošiem centrāliem un perifēriem traucējumiem un ziņojumus par sistēmas sarkano vilkēdi, ar sistēmas sarkano vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

#### Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem blakusparādību biežums un veids kopumā bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un tas ir sniegts 7. tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam: ļoti bieži



( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (\*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

#### 7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā apakšējo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonijas)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa) Zarnu infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts) Ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i> ) Ausu infekcijas Mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma herpes un zobu infekcijas) Dzimumorgānu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija) Urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts) Sēnīšu infekcijas Locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts meningīts) Oportūniskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija) Bakteriālas 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) Labdabīgi audzēji
	Retāk	Limfoma** Norobežota orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs) Melanoma**
	Reti	Leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Hepatosplēniskā T-šūnu limfoma <sup>1)</sup> Merkela šūnu karcinoma (neuroendokrīna ādas karcinoma) <sup>1)</sup> , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neutropēnija un agranulocitoze) Anēmija
	Bieži	Leikocitoze Trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Paaugstināta jutība Alerģijas (ieskaitot sezonālas alerģijas)
	Retāk	Sarkoidoze <sup>1)</sup> Vaskulīts
	Reti	Anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis Patoloģisks nātrijs līmenis asinīs Hipokalcēmija Hiperglikēmija Hipofosfatēmija Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija) Trauksme Bezmiags
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija) Migrēna Nervu saknīšu kompresija
	Retāk	Cerebrovaskulārs traucējums <sup>1)</sup> Trīce Neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze Demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neiīts, Gijēna-Barē sindroms) <sup>1)</sup>
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi Konjunktivīts Blefarīts Acu pietūkums
	Retāk	Redzes dubultošanās
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums Tinnīts
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 Arteriālo asinsvadu oklūzija Tromboflebīts

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
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 pleirā <sup>1)</sup>
	Reti	Plaušu fibroze <sup>1)</sup>
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā; Slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Dispepsija Gastroezofageālā atvīļņa slimība Sausais 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 holeritiāze 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 ekfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā palmoplantāra pustuloza psoriāze) <sup>1)</sup> Nātrene Zilumi (tai skaitā purpura) Dermatīts (tai skaitā ekzēma) Onihoklāzija Pastiprināta svīšana Alopēcija <sup>1)</sup> Nieze
	Retāk	Svīšana naktī Rēta
	Reti	Daudzformu eritēma <sup>1)</sup> Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> Angioedēma <sup>1)</sup> Ādas vaskulīts <sup>1)</sup> Lihenoīda ādas reakcija <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
Skeleta-muskuļu un	Ļoti bieži	Muskuļu un kaulu sāpes

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze Sistēmas sarkanā vilkēde
	Reti	Sistēmas 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 krūtīs Tūska Drudzis <sup>1)</sup>
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un ar asiņošanu saistīti traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks) Pozitīvs autoantiviēlas tests (tai skaitā antiviēlas pret divpavedienu dubultspirāles DNS) Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas palielināšanās <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 atklāti pagarinājuma pētījumi.

<sup>1)</sup> Tai skaitā dati no spontāniem ziņojumiem.

<sup>2)</sup> Vidējās ķermeņa masas izmaiņas 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazināšanos par – 0,4 kg līdz palielināšanos par 0,4 kg, lietojot placebo. Tika novērota arī ķermeņa masas palielināšanās 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

Drošuma profils pacientiem ar HS, kuri vienu reizi nedēļā ārstēti ar adalimumabu, atbilda zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

### Uveīts

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

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Reakcijas injekcijas vietā*

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

### *Infekcijas*

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju rādītājs bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu pacientiem, kuri saņēma placebo vai aktīvo kontroli. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas izžušanas turpināja adalimumaba lietošanu.

Nopietnu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu pacientiem, kuri saņēma placebo vai aktīvo kontroli.

Kontrolētos un atklātos adalimumaba pētījumos pieaugušajiem un bērniem ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietver ziņojumus par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un var liecināt par latentas slimības izpausmi.

### *Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi*

249 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu (poliartikulāru juvenīlu idiopātisku 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. 93 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 65,3 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 58,4 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar uveītu, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļu ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, AS, aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem, psoriātisku artrītu, psoriāzi, HS, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, sastopamības rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) gadījumi uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontroles grupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontroles grupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža 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 kontroles grupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomu sastopamības 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 kontroles grupas pacientiem. Limfomas sastopamības 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 kontroles grupas 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 vēzi, sastopamības rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomas sastopamības rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatosplēniskas 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 aktīvo kontroli ārstēto pacientu, kuriem 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 no jauna radušos sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās sistēmas sarkanās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

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

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem 4-17 gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un 16-17 gadus veciem pacientiem ar enteziātu saistītu artrītu ALAT paaugstinājās  $\geq 3 \times \text{NAR}$  6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontroli ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums  $\geq 3 \times \text{NAR}$  neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

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

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

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

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

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

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākuma 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 un lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās  $\geq 3 \times \text{NAR}$  radās 2,4 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4 % ar kontroli ārstēto pacientu.

Kontrolētā 3. fāzes adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu (N=93), kurā novērtēja katru otro nedēļu (N=31) lietotas 0,6 mg/kg uzturošās devas (maksimālā deva 40 mg) un katru nedēļu (N=32) lietotas 0,6 mg/kg uzturošās devas (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 pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ziņots par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, piemēram hepatītu, tai skaitā autoimūno hepatītu.

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

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

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Augstākais izvērtētais devas līmenis bija daudzkārtējas intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizes vairāk nekā ieteicamā deva.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pēc adalimumaba

ievadīšanas amazinājās arī matricē metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā, kas izraisa audu remodelāciju, atbildīgu par skrimšļa bojājumu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskās pazīmes.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un HS tika novērota arī strauja CRO līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī šūnu, kas izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā TNF $\alpha$  ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskajos zarnu gļotādas pētījumos pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Reimatoīdais artrīts*

Adalimumabs tika izvērtēts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika izvērtēti piecos randomizētos, dubultklos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem. Adalimumaba 40 mg/0,4 ml izraisītais sāpes injekcijas vietā izvērtēja divos randomizētos, aktīvas kontroles, vienkārši maskētos divu periodu krusteniskajos pētījumos.

RA pētījumā I izvērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5-25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kuriem metotreksāta deva bija nemainīga – 10-25 mg katru nedēļu. Adalimumaba 20, 40 vai 80 mg devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II izvērtēja 544 pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. Adalimumaba 20 vai 40 mg 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 izvērtēja 619 pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz 12,5-25 mg metotreksāta devām vai bija 10 mg metotreksāta (vienu reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri izvērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri 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 izvērtēja 799 iepriekš ar metotreksātu neārstētus pieaugušos pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika izvērtēta 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, ievadot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumos VI un VII izvērtēja 60 pacientus ar vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu, kuru vecums bija  $\geq 18$  gadi. Iesaistītie pacienti vai nu tobrīd lietoja 40 mg/0,8 ml adalimumaba un novērtēja savas vidējās sāpes injekcijas vietā kā vismaz 3 cm (0–10 cm VAS), vai arī iepriekš nebija lietojuši



bioloģiskās zāles un sāka lietot 40 mg/0,8 ml adalimumaba. Pacienti tika randomizēti, lai vienreizējas devas veidā saņemtu vai nu 40 mg/0,8 ml adalimumaba, vai 40 mg/0,4 ml adalimumaba, 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, kuri sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un V pētījumā bija papildu primārais mērķa kritērijs 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, kuri sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 8. tabulā.

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

Atbildes reakcija	RA I pētījums <sup>a**</sup>		RA II pētījums <sup>a**</sup>		RA III pētījums <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
ACR 20						
6 mēneši	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mēneši	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mēneši	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	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, ievadot katru otro nedēļu.

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts.

\*\* p < 0,01, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.

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

RA III pētījuma atklātā pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās līdz 10 gadu novērošanas periodā. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 114 pacienti turpināja lietot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 5 gadus. No tiem 86 (75,4 %) pacientiem bija ACR 20 atbildes reakcija; 72 pacientiem (63,2 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36 %) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 pacients turpināja lietot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 10 gadus. No tiem 64 (79,0 %) pacientiem 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 pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu plus standarta aprūpi, bija statistiski nozīmīgi labāka nekā pacientiem, kuri saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

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

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

**9. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (pacientu procentuālais 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>
ACR 20						
52. nedēļa	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nedēļa	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> p-vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>b</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>c</sup> p-vērtība ie iegūta gūts adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

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

#### Radiogrāfiskā atbildes reakcija

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

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanās samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēti 81 no

207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 48 pacientiem nenovēroja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to definējot kā mTSS izmaiņas 0,5 vai mazāk, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem, 40 pacientiem nenovēroja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to definējot kā mTSS izmaiņas 0,5 vai mazāk, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

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

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

<sup>a</sup> Metotreksāts.

<sup>b</sup> Punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.

<sup>c</sup> Pamatojoties uz kategoriju analīzi.

<sup>d</sup> Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing – JSN*).

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

**11. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 52. nedēļā 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>
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijas skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skalas punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>b</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>c</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

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

#### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros atbilstošajos un labi kontrolētajos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas izvērtēja, 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 uzlabošanas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli līdz 6. mēnesim, salīdzinot ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu novēroja 52. nedēļā. Īsas formas veselības aptaujas (*SF 36*) rezultāti visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šīs atrades ar statistiski nozīmīgu fiziskās komponentes kopsavilkuma (*physical component summary - PCS*) punktu skaitu, kā arī statistiski nozīmīgu sāpju un vitalitātes domēnu punktu skaitu 40 mg devai katru otro nedēļu. Statistiski nozīmīga noguruma samazināšanās, kas noteikta ar hroniskas slimības terapijas funkcionālo novērtējumu (*functional assessment of chronic illness therapy - FACIT*), tika novērota visos trīs pētījumos, kuros tā tika novērtēta (RA I, III, IV pētījumi).

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

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

#### Sāpes injekcijas vietā

Apkopotajos krusteniskajos RA pētījumos VI un VII, novēroja statistiski nozīmīgas sāpju injekcijas vietā atšķirības uzreiz pēc devas lietošanas starp 40 mg/0,8 ml adalimumaba un 40 mg/0,4 ml adalimumaba (vidējā VAS vērtība 3,7 cm un 1,2 cm, skalā 0–10 cm,  $p < 0,001$ ). Tas atbilda sāpju injekcijas vietā samazināšanās mediānai par 84 %.

#### Aksiāls spondiloartrīts

##### Ankilozējošs spondilīts (AS)

40 mg adalimumaba ievadīšana katru otro nedēļu izvērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu AS (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] visās grupās bija 6,3), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju. Septiņdesmit deviņi (20,1 %) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4 %) pacienti tika ārstēti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda sekoja atklātais periods, kurā pacienti subkutāni saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu vēl 28 nedēļas. Pētāmās personas ( $n=215$ , 54,7 %), kurs 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, subkutāni saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu un pēc tam tika ārstētas kā tādas, kurām dubultaklājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I rezultāti 315 pacientiem uzrādīja statistiski ticamu AS 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 – pētījums I - 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 nozīmīgi ar  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem 2., 12. un 24. nedēļā.

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

<sup>b</sup> Bath AS slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā tika novērota nozīmīgi lielāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF 36, gan AS dzīves kvalitātes aptaujas (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire - ASQoL*).

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

*Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēti divos randomizētos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem (*non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-axSpA*). Pētījumā nr-axSpA I tika izvērtēti 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 katru otro nedēļu izvērtēja vienā randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu bija 6,4, un 6,5 tiem, kuri saņēma placebo), kuriem bija bijusi nepietiekama 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 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par statistiski nozīmīgu aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri 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-PCR <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> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

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

<sup>d</sup> vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

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

<sup>f</sup> augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela (mg/l).

<sup>g</sup> n=73 placebo un n=70 Libmyris.

<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 nozīmīgi attiecīgi ar  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  un  $< 0,05$  visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Atklātā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabošanās adalimumaba terapijas gadījumā saglabājās līdz 156. nedēļai.

#### Iekaisuma inhibīcija

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem saglabājās būtisks iekaisuma pazīmju uzlabošanās, ko noteica ar hsCRP 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 izvērtētas, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fiziskās komponentes punktu skaita (*Physical Component Score - PCS*) uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 12 nedēļai. Ar veselību saistītais dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās atklātajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

#### Pētījums nr-axSpA II

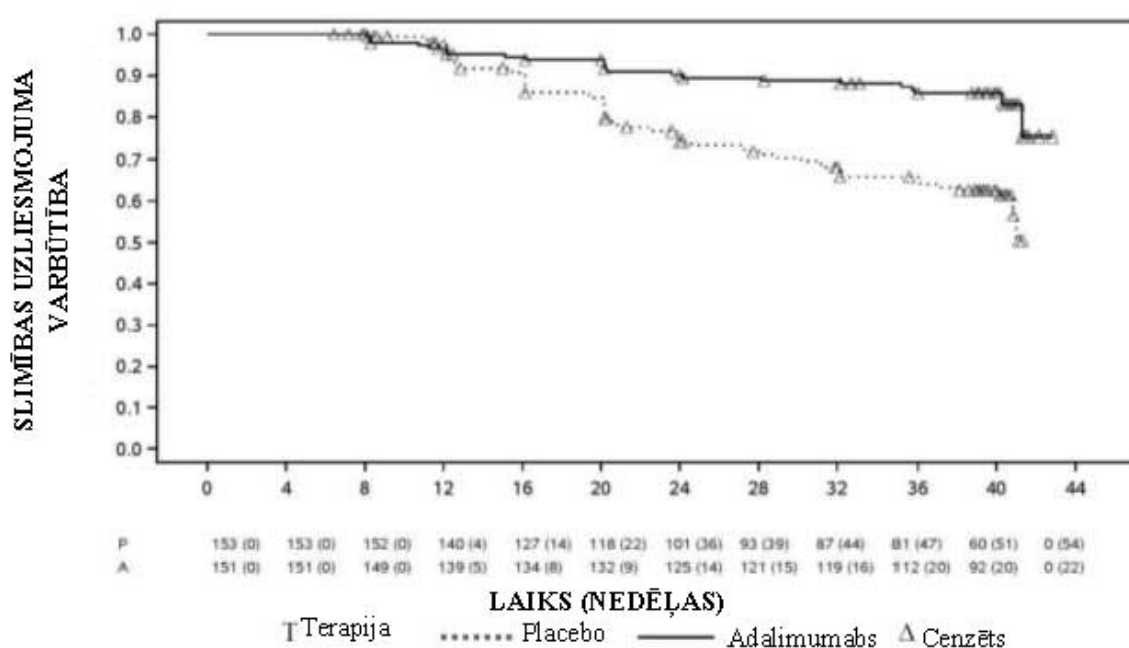
673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar  $\geq 2$  NPL vai to nepanesība, vai kontraindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā 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-CRO līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilitāti, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā:  $< 1,3$ ), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar

40 mg adalimumaba katru otro nedēļu (N=152), vai placebo (N=153) (pētījuma kopējais ilgums bija 68 nedēļas). Pētāmās personas, kurām dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt 40 mg adalimumaba glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

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

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



Piezīme: P = Placebo (riskam pakļauto personu skaits (ar slimības uzliesmojumu)); A = Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits (ar slimības uzliesmojumu)).

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

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

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

Dubultmaskēta atbildes reakcija	Placebo N=153	Adalimumabs N=152
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	64,1 %	40,8 %***

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

<sup>b</sup> Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

<sup>c</sup> Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits.

<sup>d</sup> Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS  $\geq 1,3$ , bet  $< 2,1$  divās secīgās vizītēs. \*\*\*, \*\* Statistiski nozīmīgi attiecīgi ar  $p < 0,001$  un  $< 0,01$  visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

#### Psoriātisks artrīts

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

Pierādījumi par adalimumaba efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju ir nepietiekami neliela pētīto pacientu skaita dēļ.

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

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

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

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

N/P - Nav piemērojams.

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

Psoriātiska artrīta pētījumos tika izvērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstu locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti pētījuma 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 palēnināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar placebo terapiju, nosakot mTSS (vidējais  $\pm$  SN) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli  $0,8 \pm 2,5$  placebo grupā (24. nedēļā) ar  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84 % ar adalimumabu ārstētajām personām, kurām radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai ( $n=102$ ), nenovēroja radiogrāfisku progresēšanu arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanu no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Īsās



veselības aptaujas anketas (SF 36). Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

### Psoriāze

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ( $\geq 0\%$  KVL iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI)  $\geq 12$  vai  $\geq 10$ ), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73 % pacientu, kuri tika iesaistīti psoriāzes pētījumā I un II, saņēma iepriekšēju sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļainu psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika izvērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai 80 mg adalimumaba sākuma devu, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli), uzsāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās  $\geq$  PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un kuri sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējā stāvokļa PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “vidēja” (53 % iekļauto personu) līdz “smagam” (41 %) un “ļoti smagam” (6 %).

Psoriāzes pētījumā II (CHAMPION) adalimumaba efektivitāte un drošums tika *salīdzināta ar* metotreksātu un placebo 271 pacientam. Pacienti saņēma placebo, MTX sākuma devu 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai arī adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Dati, lai salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas, nav pieejami. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza  $\geq$  PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, devu vairs nepalielināja. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ( $< 1\%$ ) līdz “vidējam” (48 %) līdz “smagam” (46 %) un “ļoti smagam” (6 %).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika lietots vēl vismaz 108 nedēļas.

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

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

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

<sup>a</sup> Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra  
<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabs salīdzinājumā ar placebo

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

	<b>Placebo N=53 n (%)</b>	<b>MTX N=110 n (%)</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=108 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: skaidrs/minimāls</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumabs salīdzinājumā ar placebo. <sup>b</sup> p < 0,001 adalimumabs salīdzinājumā ar metotreksātu. <sup>c</sup> p < 0,01 adalimumabs salīdzinājumā ar placebo. <sup>d</sup> p < 0,05 adalimumabs salīdzinājumā ar metotreksātu.			

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemt placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja saņemt 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 pēc tam tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) pacientu atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 nedēļu atkārtotas ārstēšanas.

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

Atklātā pētījuma pagarinājumā, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laiku līdz recidīvam (samazinājums līdz „vidējam” vai sliktākam ĀVN) mediānu aptuveni 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija ĀVN atbildes reakcija „tīra” vai „minimāls”, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs atcelšanas periodā (attiecīgi 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107] pacientu, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs atcelšanas periodā). Atkārtotas terapijas laikā tika novērots līdzīgs drošuma profils kā pirms terapijas atcelšanas.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DLQI (*Dermatology Life Quality Index*; Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss). Pētījumā I bija arī nozīmīgi uzlabojās SF-36 fiziskās un garīgās komponentes kopīgā novērtējuma punktu skaits salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem PASI atbildes reakcijas zem 50% dēļ deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu (kon) līdz 40 mg katru nedēļu, 26,4% (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju attiecīgi 12. un 14. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika salīdzināti adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā, statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kuri 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 adalimumaba efektivitāte un drošums tika salīdzināti ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index* - mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* - PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index* - NAPSI) (skatīt 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (KVL  $\geq 10$  % (60 % pacientu) un KVL  $< 10$  % un  $\geq 5$  % (40 % pacientu)).

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

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26 nedēļa		52 nedēļa
	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=109	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=109	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrs/minimāls un $\geq$ G2 pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Kopējā roku nagu NAPSI procentuālās izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.					

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu HS, kuriem bija nepanesamība, kontrindikācija vai nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmisku antibiotisko līdzekļu ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II tika iekļauti pacienti, kuriem bija II vai III stadijas slimība pēc *Hurley* ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisīgiem mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika izvērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumaba sākuma devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo nedēļu sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotisko līdzekļu 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 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti placebo lietošanai, B periodā saņēma 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba tika lietots katru nedēļu. Vidējais iedarbības ilgums visās adalimumaba populācijās bija 762 dienas. Visos 3 pētījumos pacienti katru dienu lietoja lokālu antiseptisku līdzekli.

#### Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisīgu bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršana un fistulu drenēšanās tika izvērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* - HiSCR; kopējā abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50 % bez abscesu skaita un fistulu drenēšanās palielināšanās salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos novērtēja, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums 11 punktu skalā bija 3 punkti vai vairāk.

Nozīmīgi lielāks pacientu procentuālais īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza HiSCR 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 19. tabulu). 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 pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (HiSCR) <sup>a</sup>	N=154 40 (26,0 %)	N=153 64 (41,8 %)*	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %)**
≥630 % 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 salīdzinājumā ar placebo.  
<sup>a</sup> No visiem randomizētajiem pacientiem.  
<sup>b</sup> No pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju novērtējumu sākotnējā stāvoklī ≥ 3, pamatojoties uz Skaitliskā novērtējuma skalu 0-10; 0=nav ādas sāpju, 10=stiprākās ādas sāpes, kādas vien var iedomāties.

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

Pēc 12 nedēļām salīdzinot ar sākotnējo stāvokli tika novērota ar ādas veselības stāvokļa saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, vērtējot pēc Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI; pētījumos HS-I un HS-II), salīdzinot ar placebo grupu, pacientu vispārējo apmierinātību ar medikamentozo ārstēšanu, izmantojot Apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire* (TSQM; pētījumos HS-I un HS-II), un fizisko veselību, izmantojot SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus (pētījums HS-I).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumaba 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. tabulu).

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

	<b>Placebo (ārstēšanas pārtraukšana) N=73</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=70</b>	<b>Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N=70</b>
24. nedēļa	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. nedēļa	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
<sup>a</sup> Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz 40 mg adalimumaba devu katru nedēļu pēc 12 nedēļu ārstēšanas.			
<sup>b</sup> Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai bez uzlabošanās, bija jāpārtrauc dalība pētījumos un tie tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.			

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes uz ārstēšanu 12. nedēļā un kuri saņēma 40 mg terapiju katru nedēļu, HiSCR rādītājs 48. nedēļā bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas ārstēšanas ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu 96 nedēļas neatklāja jaunas drošuma atrades.

HS-I un HS-II pētījumā pacientiem, kuriem ārstēšana ar adalimumabu tika pārtraukta pēc 12 nedēļām, HiSCR rādītājs 12 nedēļas pēc adalimumaba 40 mg lietošanas katru nedēļu atsākšanas atgriezās līmenī, kas līdzīgs tam, kas novērots pirms pārtraukšanas (56,0 %).

#### *Krona slimība*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI)  $\geq 220$  un  $\leq 450$ ). Vienlaicīgi tika atļautastabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80 % pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI  $< 50$ ) tika izvērtēta divos pētījumos – KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I, 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija zudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk izvērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika izvērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti 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. Kortikosteroīdu pakāpeniska lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas rādītāji atspoguļoti 21. tabulā.

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

	<b>KS pētījums I: ar infliksimabu iepriekš neārstēti pacienti</b>			<b>KS pētījums II: ar infliksimabu iepriekš ārstēti pacienti</b>	
	<b>Placebo N=74</b>	<b>Adalimumabs 80/40 mg N=75</b>	<b>Adalimumabs 160/80 mg N=76</b>	<b>Placebo N=166</b>	<b>Adalimumabs 160/80 mg N=159</b>
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*

Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
-------------------------------------	------	------	--------	------	--------

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

\* p < 0,001.

\*\* p < 0,01.

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

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

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā statistiski ticami samazinājās ar slimību saistīta hospitalizācija un ķirurģiskās operācijas.

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro 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 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥ 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 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

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

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba uzturošo terapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo uzturošo terapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga uzturošā terapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

### Dzīves kvalitāte

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

### Čūlainais kolīts

Vairāku adalimumaba devu lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēti randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3).

UC-I pētījumā 390 iepriekš ar TNF antagonistu neārstēti pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu adalimumaba grupu pacienti saņēma pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss  $\leq 2$ , bez apakšskalas novērtējuma vērtības  $> 1$ ) tika izvērtēta 8. nedēļā.

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

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, atbilstoši nozīmīgi lielākā procentuālā īpatsvarā pētījumā UC-I (attiecīgi 18 %, salīdzinot ar 9 %,  $p=0,031$ ) un UC-II pētījumā (attiecīgi 17 %, salīdzinot ar 9 %,  $p=0,19$ ). UC-II pētījumā, starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu un kuriem bija remisija 8. nedēļā, 52. nedēļā remisija bija 21/41 (51 %).

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

### 23. tabula. Klīniskā atbildes reakcija, remisija un gļotādu dzīšana UC-II pētījumā (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
<b>52. nedēļa</b>	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Klīniskā atbildes reakcija	18 %	30 %*
Klīniska remisija	9 %	17 %*
Gļotādu dzīšana	15 %	25 %*
Remisija bez steroīdiem $\geq 90$ dienas <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	(N=140)	(N=150)
<b>8. un 52. nedēļa</b>		
Ilgstoša atbildes reakcija	12 %	24 %**
Ilgstoša remisija	4 %	8 %*
Ilgstoša gļotādu dzīšana	11 %	19 %*

Klīniskā remisija ir Meijo indekss  $\leq 2$  bez apakšskalas novērtējuma vērtības  $> 1$ .

Klīniskā atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par  $\geq 3$  punktiem un  $\geq 30$  %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [*rectal bleeding subscore*- RBS] samazināšanās  $\geq 1$  vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

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

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

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

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

Aptuveni 40 % no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba efektivitāte šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši TNF antagonistus. No pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % ar placebo ārstēto un 10 % ar adalimumabu ārstēto pacientu.

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

#### Hospitalizāciju skaits

Pētījumā UC-I un UC-II 52 nedēļu laikā ar adalimumabu ārstētajai grupai tika novērots zemāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju rādītājs salīdzinājumā ar placebo grupu. 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 ārstēšana ar adalimumabu uzlaboja iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (IBDQ) punktu skaitu.

#### Uveīts

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

Pētījumā UV I izvērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neskatoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorālā prednizona deva 10 līdz 60 mg/dienā). Visi pacienti pētījuma sākumā 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 izvērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama ilgstoša pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 – 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme tika definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem priekšējās kameras (*anterior chamber*; AC) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (*vitreous haze*; VH) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (*best corrected visual acuity*; BCVA).

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

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos novēroja 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 (%)	Laika līdz terapijas neveiksmei mediāna (mēneši)	RA <sup>a</sup>	RA <sup>a</sup> TI 95 %	p-vērtība <sup>b</sup>
<b>Laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tās 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

**Laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II**

Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

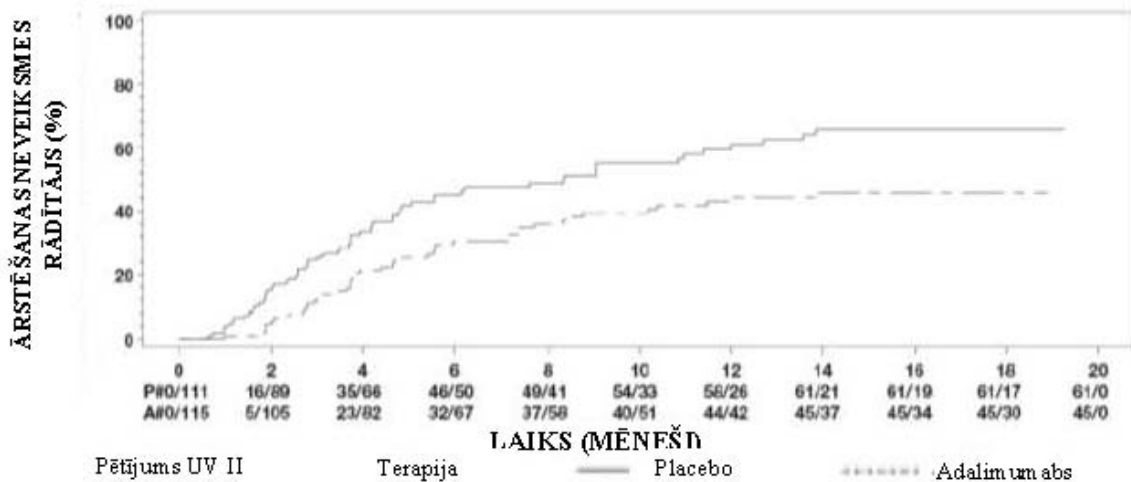
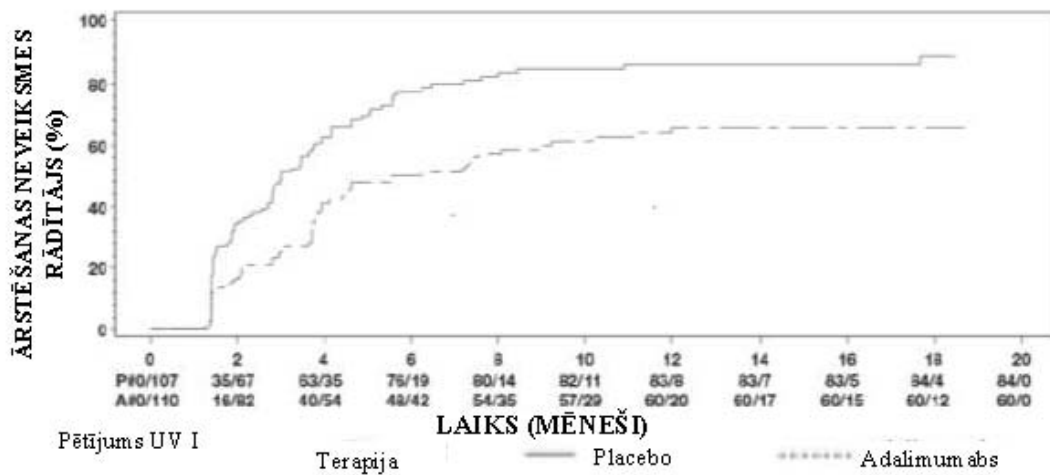
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ, nekā terapijas neveiksme, tika cenzēta izslēgšanas laikā.

<sup>a</sup> adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas ar ārstēšanu kā faktoru.

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

<sup>c</sup> NN = nav nosakāms. Notikumu novēroja mazāk nekā pusei riskam pakļauto pētāmo personu.

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



Piezīme: P#=Placebo (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits); A#=Adalimumabs (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes komponentei. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, bet pārējās komponentes skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 424 personām, kuras tika iekļautas nekontrolētos ilgtermiņa UV I un UV II pētījumu pagarinājumos, 60 personas tika uzskatītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un tika izslēgtas no primārās efektivitātes analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74 %) saņēma ārstēšanu ar adalimumabu 78 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanā. Pamatojoties uz novēroto datu principu, 216 pacientiem (80,3 %) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe  $\leq 0,5+$ , VH pakāpe  $\leq 0,5+$ ), vienlaicīgi lietojot  $\leq 7,5$  mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6 % pacientu BCVA bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pasliktināšanās par  $< 5$  zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas kopumā atbilda šiem rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits pēc šī laika posma samazinājās.

Kopumā no pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18 % pacientu pārtrauca dalību nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8 % pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

### Dzīves kvalitāte

Abos klīniskajos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz funkcijām, kas saistītas ar redzi, tika mērīti izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšskalu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski nozīmīgas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšskalās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšskalās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzei pētījumā UV I un krāsu redzei, perifēriskai redzei un redzei tuvumā pētījumā UV II.

### Imūngenitāte

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

### Pediātriskā populācija

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

#### Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēti divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartikulāru vai poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu, kuriem bija dažāda veida JIA slimības sākums (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā faktora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

#### pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultklā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4-17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (OL LI - *open-label lead in phase*) pacienti tika stratificēti divās grupās – ar MTX (metotreksātu) ārstētie vai ne ar MTX ārstētie. 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, mediānās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, norādīts 25. tabulā.

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

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

no 13 līdz 17 gadiem	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg
----------------------	-----------	-----------------

Pacientiem, kuriem novēroja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju 16. nedēļā, bija piemēroti randomizācijai dubultaklajā (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 sākotnējo stāvokli  $\geq 3$  no 6 pediatrikā ACR pamatkritērijos,  $\geq 2$  aktīvas locītavas un uzlabošanās par  $> 30\%$  ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma laikā pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātajā pagarinājuma fāzē.

**26. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas rādītāji JIA pētījumā**

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektivitātes rezultāti				
Dubultakls 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>
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

<sup>a</sup> Pediatrikā (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcija 48. nedēļā ievērojami lielāka nekā pacientiem, kas ārstēti ar placebo.

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

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

No pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n=144), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcija saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension* – atklātā pagarinājuma) 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 no 13 līdz 17 gadiem.

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

### pJIA–II

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

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

### Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba drošumu un efektivitāti izvērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6-17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu adalimumabu 24 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (*open-label* – OL) periods, kura laikā pacienti subkutāni saņēma adalimumabu 24 mg/m<sup>2</sup> ĶVL maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazināšanos -62,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas palika pētījumā, aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan nebija statistiski nozīmīgi, vairumam pacientu novēroja sekundāro mērķa kritēriju, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

### *Perēklainā psoriāze pediatriem pacientiem*

Adalimumaba efektivitāte tika izvērtēta randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklaino psoriāzi (kas definēta kā  $\bar{A}VN \geq 4$  vai  $> 20\%$  ĶVL iesaiste vai  $> 10\%$  ĶVL iesaiste ar ļoti bieziem bojājumiem vai PASI  $\geq 20$  vai  $\geq 10$  ar klīniski nozīmīgu sejas, dzimumorgānu vai plaukstu/pēdu iesaisti), kuri netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg adalimumaba katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1-0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kuri bija randomizēti 0,8 mg/kg adalimumaba 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. Perēklainās psoriāzes efektivitātes rezultāti 16. nedēļā pediatriem pacientiem**

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

<sup>a</sup> MTX=metotreksāts.  
<sup>b</sup> p=0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX.  
<sup>c</sup> p=0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX.

Pacientiem, kuri sasniedza PASI 75 un  $\bar{A}VN$  tīrs vai minimāls, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles zudums (t.i.,  $\bar{A}VN$  pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Pēc tam šie pacienti tika atkārtoti ārstēti ar adalimumabu 0,8 mg/kg papildu 16 nedēļas un atbildes reakcijas rādītāji atkārtotas ārstēšanas laikā bija līdzīgi iepriekšējam dubultklājam periodam: PASI 75 reakcija bija 78,9 % (15 no 19 pētāmajām personām) un  $\bar{A}VN$  tīrs vai minimāls 52,6 % (10 no 19 pētāmajām personām).

Pētījuma atklātajā periodā PASI 75 un  $\bar{A}VN$  tīras vai minimālas atbildes reakcijas saglabājās vēl papildu 52 nedēļas bez jaunām drošuma atradēm.

### *Hidradenitis suppurativa pusaudžiem*

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte pusaudžu vecuma HS pacientu ārstēšanai ir prognozēta, pamatojoties uz pierādīto efektivitāti un iedarbības un atbildes reakcijas savstarpējo saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un aktīvās vielas iedarbība pamatā ir līdzīga kā pieaugušajiem, kas pakļauti tādai pašai zāļu darbībai. Ieteicamās adalimumaba devas drošums pusaudžu vecuma HS populācijā pamatojas uz adalimumaba drošuma profilu visu indikāciju gadījumā

gan pieaugušiem, gan pediatriem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Krona slimība pediatriem pacientiem*

Adalimumabs tika izvērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā klīniskajā pētījumā, kas bija plānots, lai izvērtētu indukcijas un uzturošās terapijas 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 un smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*; PCDAI) punktu skaits > 0. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (tai skaitā ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām iepriekš varēja būt arī zudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no sākotnējās ķermeņa masas: attiecīgi 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā personām ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un 80 mg un 40 mg personām ar ķermeņa masu < 40 kg. Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas tajā laikā, lai saņemtu vai nu mazas devas vai standarta devas uzturošās terapijas shēmu, kā parādīts 28. tabulā.

#### **28. tabula. Uzturošās terapijas shēma**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Maza deva</b>	<b>Standarta deva</b>
< 40 kg	10 mg katru otro nedēļu	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	20 mg katru otro nedēļu	40 mg katru otro nedēļu

#### *Efektivitātes rezultāti*

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

Klīniskās remisijas un klīniskās atbildes reakcijas (definētas kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) rādītāji ir norādīti 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītāji ir norādīti 30. tabulā.

#### **29. tabula. Pediatrikais KS pētījums, PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\* Standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

#### **30. tabula. Pediatrikais KS pētījums, kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulu remisija**

	<b>Standarta deva 40/20 mg katru otro nedēļu</b>	<b>Maza deva 20/10 mg katru otro nedēļu</b>	<b>p vērtība<sup>1</sup></b>

<b>Kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana</b>	<b>N= 3</b>	<b>N=38</b>	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistulu 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> Standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

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

<sup>3</sup> Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas drenējās sākotnējā stāvoklī, vismaz 2 secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa..

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

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

Viens simts pacientu (n=100), kuri bija piedalījušies pediatriiskajā KS pētījumā, turpināja dalību ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 5 gadus ilgas adalimumaba terapijas 74 % (37/50) no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92 % (46/50) pacientu, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (PCDAI), turpinājās klīniskā atbildes reakcija.

#### *Čūlainais kolīts pediatriiskiem pacientiem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā 93 pediatriiskiem pacientiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags čūlainais kolīts (Meijo indekss no 6 līdz 12 ar endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3 punktiem, ko apstiprina centralizēti nolasīta endoskopija) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz tradicionālo 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, ievadot 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, 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. Nedēļā vai 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 atvērtu 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, kuriem tika novērota klīniskā atbildes reakcija pēc daļēja Meijo indeksa (DMI; definēta kā DMI samazināšanās par  $\geq 2$  punktiem un  $\geq 30$  % salīdzinājumā ar sākuma stāvokli), randomizēja vienādās grupās, lai tie saņemtu dubultaklu uzturošo terapiju 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, kuriem tika novērota klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analizē.

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

Pacientus, kuri 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 uzturošās terapijas shēmai.

### Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija atbilstoši DMI (definēta kā  $DMI \leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 8. nedēļā un klīniskā remisija atbilstoši pilnajam Meijo indeksam (PMI) (definēta kā Meijo indekss  $\leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 52. nedēļā pacientiem, kuriem 8. nedēļā tika novērota klīniskā atbildes reakcija atbilstoši DMI.

8. nedēļā klīniskās remisijas rādītāji atbilstoši DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultklās indukcijas grupām ir atsoguļoti 31. tabulā.

### **31. tabula. Klīniskā remisija atbilstoši DMI 8. nedēļā**

	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/place bo 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> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

<sup>b</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

<sup>c</sup> Neietverot atklātu 2,4 mg/kg adalimumaba (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, kuriem 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.

Pacientiem, kuri dubultkli saņēma 40 mg adalimumaba 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 izvērtēta klīniskā remisija atbilstoši PMI - pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par  $\geq 3$  punktiem un  $\geq 30$  % salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) - pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādu sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts  $\leq 1$ ) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, un personu īpatsvars ar remisiju atbilstoši PMI, nelietojot kortikosteroīdus – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā.

### **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 atbilstoši DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju atbilstoši DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gļotādu dzīšana pacientiem ar atbildes reakciju atbilstoši DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju atbilstoši DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)

Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, 8. nedēļā DMI pacienti ar atbildes reakciju <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
<sup>a</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu. <sup>b</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu. <sup>c</sup> Pacienti, kuri pētījuma sākumā vienlaicīgi lietoja kortikosteroīdus. Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai uzturošo terapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa pediatriem pacientiem (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*; PUCAI) (definēta kā PUCAI samazināšanās par  $\geq 20$  punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un klīnisko remisiju atbilstoši PUCAI (definēta kā PUCAI < 10) 8. un 52. nedēļā (33. tabula).

### 33. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti atbilstoši PUCAI

	8. nedēļa	
	Adalimumabs <sup>a</sup> Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N=30	Adalimumabs <sup>b,c</sup> Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N=47
Klīniskā remisija atbilstoši PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. nedēļa	
	Adalimumabs <sup>d</sup> Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N=31	Adalimumabs <sup>e</sup> Maksimāli 40 mg katru nedēļu N=31
Klīniskā remisija atbilstoši PUCAI 8. nedēļā pacientiem ar DMI atbildes reakciju	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PUCAI 8. nedēļā pacientiem ar DMI atbildes reakciju	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
<sup>a</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>b</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>c</sup> Neietverot atklātu 2,4 mg/kg adalimumaba (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> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu. <sup>e</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (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, kuriem 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem. 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai uzturošo terapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

2/6 (33 %) ar adalimumabu ārstēto pacientu, kuri uzturošās terapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju atbilstoši PMI.

#### Dzīves kvalitāte



Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli; to noteica atbilstoši 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 palielināšanos (uzlabošanas) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, un pacientiem, kuri saņēma lielu uzturošo devu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) vienu reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielināšanos (uzlabošanas) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

#### *Uveīts pediatriem pacientiem*

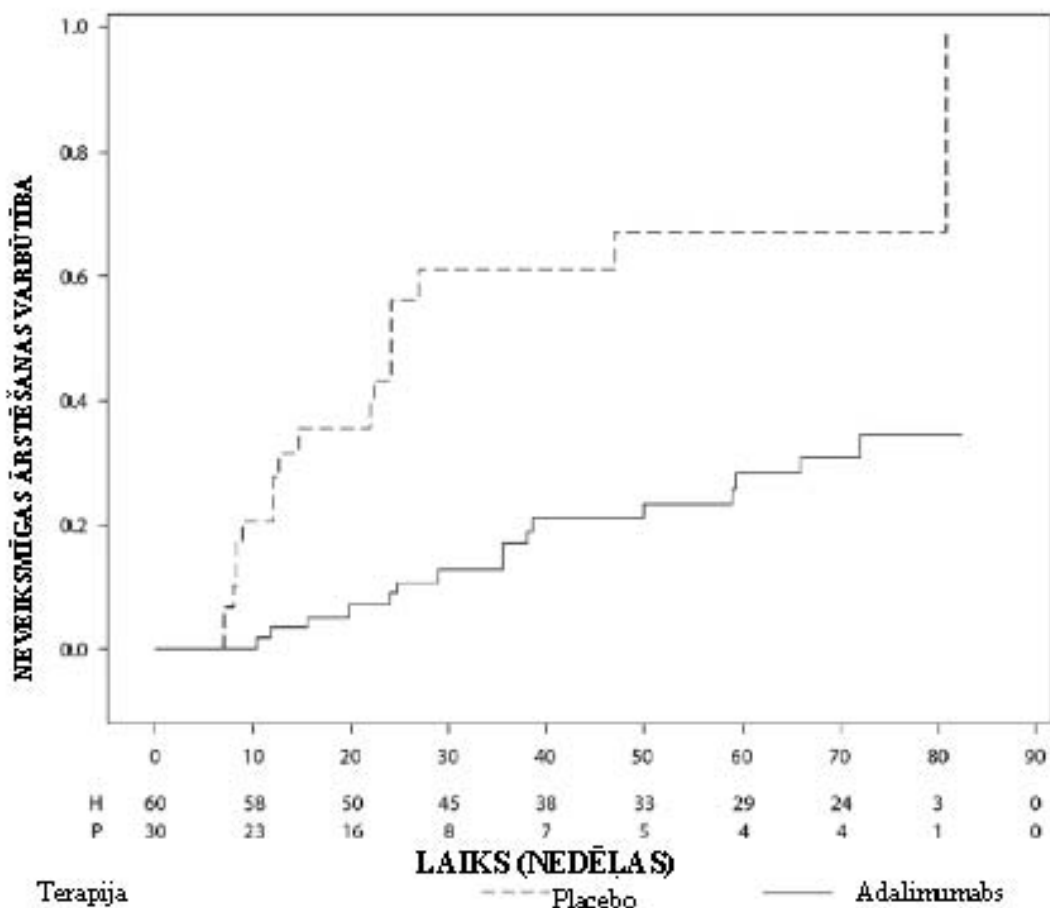
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir izvērtēta randomizētā dubultklā kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciозs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja 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 blakus slimību rašanos vai acu blakus slimību 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,  $p < 0,0001$ , saskaņā ar *log rank* testu). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA=0,25 [95 % TI: 0,12; 0,49]).

### **3. attēls. Kaplan-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pediatrikajā uveīta pētījumā**



Piezīme. P=placebo (riskam pakļauto personu skaits); H=Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

Pēc vienas 40 mg devas subkutānas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede bija lēna un maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta aptuveni 5 dienās pēc ievadīšanas. Adalimumaba vidējā absolūtā biopieejamība, kas aprēķināta trīs pētījumos, kas veikti ar atsauces zālēm pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64 %. Pēc vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas robežās no 0,25 līdz 10 mg/kg koncentrācijas bija proporcionālas devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas klīrenss bija robežās no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļedes tilpums ( $V_{ss}$ ) bija no 5 līdz 6 litriem, un vidējais terminālais fāzes eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālajā šķidrumā vairākiem reimatoīdā artrīta pacientiem bija 31-96 % no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5  $\mu\text{g/ml}$  (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9  $\mu\text{g/ml}$  (lietojot vienlaicīgi metotreksātu). Adalimumaba minimālais līmenis serumā līdzsvara stāvoklī palielinājās aptuveni proporcionāli devai pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas devas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu.

Pēc 24  $\text{mg/m}^2$  (maksimāli līdz 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4–17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102 %CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (47,7 % CV) ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu.

Pacientiem ar poliartikulāru JIA, kuri bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg, kuri saņēma adalimumaba devu 24 mg/m<sup>2</sup>, vidējā minimālā adalimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV), lietojot adalimumabu bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas, un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV), lietojot vienlaicīgi ar metotreksātu.

Pēc subkutānas 24 mg/m<sup>2</sup> ievadīšanas (maksimāli līdz 40 mg) katru otro nedēļu pacientiem 6 līdz 17 gadu vecumā, kuriem bija ar entezītu saistīts artrīts, adalimumaba vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija (vērtības, kas noteiktas 24. nedēļā) serumā bija 8,8 ± 6,6 µg/ml, nelietojot metotreksātu vienlaicīgi, un 11,8 ± 4,3 µg/ml, lietojot vienlaicīgi ar metotreksātu.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem pacientiem bez radiogrāfiskiem aksiālā spondiloartrīta pierādījumiem, vidējā (±SD) minimālā līdzsvara stāvokļa koncentrācija 68. nedēļā bija 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija monoterapijas laikā, lietojot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, bija 5 µg/ml.

Pēc subkutānas 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 40 mg) ievadīšanas katru otro nedēļu pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi vidējā ± SD minimālā adalimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija bija aptuveni 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Pieaugušiem pacientiem ar HS pie adalimumaba devas 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 7 līdz 8 µg/ml 2. nedēļā un 4. nedēļā. Ievadot 40 mg adalimumaba vienu reizi nedēļā, vidējā minimālā līdzsvara stāvokļa koncentrācija no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (psoriāze pediatriem pacientiem, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība pediatriem pacientiem un ar entezītu saistīts artrīts). Ieteicamā pusaudžu HS dozēšanas shēma ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba iedarbību var ietekmēt ķermeņa izmēri, pusaudžiem ar lielāku ķermeņa masu un nepietiekamu atbildes reakciju var būt lietderīgi lietot pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg katru nedēļu.

Pacientiem ar Krona slimību 80 mg adalimumaba piesātinošā deva 0. nedēļā, kam seko 40 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā ir aptuveni 5,5 µg/ml. Indukcijas periodā piesātinošā adalimumaba deva 160 mg 0. nedēļā, kam seko 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, nodrošina minimālo adalimumaba līmeni serumā aptuveni 12 µg/ml. Krona slimības pacientiem, kuri saņēma 40 mg adalimumaba balstdevu katru otro nedēļu, tika novērota vidējā minimālā līdzsvara stāvokļa koncentrācija aptuveni 7 µg/ml.

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu un smagu KS adalimumaba indukcijas deva atklātā pētījumā bija attiecīgi 160/80 mg vai 80/40 mg 0. un 2. nedēļā, atkarībā no ķermeņa masas ierobežojuma 40 kg. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu standarta devas (40/20 mg katru otro nedēļu), vai mazas devas (20/10 mg katru otro nedēļu) uzturošās terapijas grupās, ņemot vērā viņu ķermeņa masu. Vidējā (±SD) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā, kas sasniegta 4. nedēļā, 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, kuri palika randomizētajā terapijā, vidējā (±SD) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija 9,5 ± 5,6 µg/ml standarta devu grupā un 3,5 ± 2,2 µg/ml mazas devas grupā. Vidējā minimālā koncentrācija saglabājās pacientiem, kuri 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no lietošanas katru otro nedēļu uz lietošanu katru nedēļu, vidējā (±SD) adalimumaba koncentrācija serumā 52. nedēļā bija 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg reizi nedēļā) un 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg reizi nedēļā).

Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri saņēma piesātinošo adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri saņēma balstdevu - 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, tika novērots vidējais minimālais līdzsvara stāvokļa līmenis aptuveni 8 µg/ml.

Pēc subkutānas 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), 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, kuri saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu, vidējā ( $\pm$  SD) minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu, kuri saņēma piesātinošo adalimumaba devu 80 mg 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, sākot no 1. nedēļas, vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība pediatriem uveīta pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, balstoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (psoriāze pediatriem pacientiem, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība pediatriem pacientiem un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniskās iedarbības dati par piesātinošās devas lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Paredzamā iedarbība liecina, ka bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas piesātinošā deva sākotnēji var izraisīt sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar RA, HS, ČK, KS vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar HS un bērnus  $\geq$  40 kg ar KS un ČK).

#### Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīniskā pētījuma datiem par pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), tika noteikta iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp plazmas koncentrāciju un PedACR 50 atbildes reakciju. Šķietamā adalimumaba plazmas koncentrācija, kas veido pusi no maksimālās PedACR 50 atbildes reakcijas iespējamības (EC50) bija 3 µg/ml (95 % TI: 1 – 6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti pediatriem pacientiem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un PGA minimālu slimību vai slimības neesamību. PASI 75 un PGA minimālas slimības vai slimības neesamības sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95 % TI: attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9– 10,5).

#### Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem par vairāk nekā 1300 RA pacientiem atklāja augstāku adalimumaba šķietamā klīrensa tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Pēc ķermeņa masas atšķirību pielāgošanas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīvā adalimumaba līmenis serumā (nesaistīts ar antivielām pret adalimumabu, AAA) 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 vienas devas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

### 6.2. Nesaderība

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

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

3 gadi.

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Viena pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce var tikt uzglabāta temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 30 dienas. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāiznīcina, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml šķīdums injekcijām I klases stikla pilnšļircē ar fiksētu 29 izmēra adatu, paplašinātiem pirkstu atlokiem un adatas aizsargu, kā arī virzuļa aizbāzni (brombutilgumija).

Iepakojuma lielumi: 1, 2 vai 6 pilnšļirce(-s), kas iepakotas PVH/PE blisterī, ar 1, 2 vai 6 spirta salveti(-ēm).

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļirces injekciju sistēmā (autoinjektors), kas satur I klases stikla pilnšļirci ar fiksētu 29 izmēra adatu un virzuļa aizbāzni (brombutilgumija). Pildspalvveida pilnšļirce ir vienreizējas lietošanas, ar roku vadāma, mehāniska injekcijas ierīce.

Iepakojuma lielumi: 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirce(-s), kas iepakotas PVH/PE blisterī, ar 1, 2 vai 6 spirta salveti(-ēm).

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

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

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/21/1590/001  
EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/21/1590/004  
EU/1/21/1590/005  
EU/1/21/1590/006

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

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

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

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

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmyris 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 0,8 ml vienas devas pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir rekombinēta humanizēta monoklonālā antiViela, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzids un bezkrāsains šķīdums injekcijām.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

Libmyris kombinācijā ar metotreksātu ir paredzēts:

- vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ), tai skaitā metotreksātu, ir bijusi nepietiekama;
- smagas, aktīvas un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Libmyris var lietot monoterapijā metotreksāta nepanesības gadījumā vai tad, kad ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota Libmyris.

Pierādīts, ka lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, samazinās locītavu bojājuma progresēšanas ātrums, ko nosaka rentgenoloģiski, un uzlabojas fiziskās funkcijas.

#### Psoriāze

Libmyris ir indicēts vidēji smagas vai smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota sistēmiska terapija.

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

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

#### Krona slimība

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

#### Krona slimība pediatriem pacientiem

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

#### Čūlainais kolīts

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

#### Čūlainais kolīts pediatriem pacientiem

Libmyris ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav ir bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un/vai 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

#### Uveīts

Libmyris ir indicēts neinfekcioza vidusslāņa, mugurējā uveīta un panuveīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem, pacientiem, kuriem jāierobežo kortikosteroīdi vai pacientiem, kuriem kortikosteroīdu terapija nav piemērota.

#### Uveīts pediatriem pacientiem

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

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

Ārstēšana ar Libmyris jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts Libmyris. Pirms Libmyris terapijas sākuma oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Libmyris 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 Libmyris.

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

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.



## Devas

### *Reimatoīdais artrīts*

Ieteicamā Libmyris deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā kā vienu devu. Ārstēšanas laikā ar Libmyris jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt glikokortikoīdu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris 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.

### *Psoriāze*

Ieteicamā Libmyris sākuma deva pieaugušiem pacientiem ir 80 mg, ko ievada subkutāni, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas ievada 40 mg subkutāni katru otro nedēļu. Uzturošai terapijai ir pieejams Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē un/vai pildspalvveida pilnšīrcē.

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

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbilstošas atbildes reakcijas, ievadot 40 mg Libmyris katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc devas palielināšanas nav atbilstoša atbildes reakcijas, ir atkārtoti rūpīgi jāizvērtē 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu 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 Libmyris dozēšanas shēma HS ārstēšanai pieaugušiem pacientiem sākotnēji ir 160 mg 1. dienā (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija vienā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2 nedēļas vēlāk 15. dienā. Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt antibiotisko līdzekļu lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Libmyris ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

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

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

### *Krona slimība*

Ieteicamā Libmyris indukcijas dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz terapiju, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija vienā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka indukcijas laikā blakusparādību risks ir augstāks.

Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Alternatīvi, ja pacients ir pārtraucis lietot Libmyris un slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, Libmyris var lietot atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir neliela.

Uzturošas terapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Libmyris katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

#### *Čūlainais kolīts*

Ieteicamā Libmyris indukcijas dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu ir 160 mg 0. nedēļā (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija vienā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā. Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

Uzturošās terapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

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

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 2–8 nedēļu ārstēšanas laikā. Libmyris terapiju nedrīkst turpināt pacientiem, kuriem šajā laika posmā nav atbildes reakcijas.

#### *Uveīts*

Ieteicamā Libmyris deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir sākotnēja 80 mg deva, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Uzturošai terapijai ir pieejams Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Ārstēšanu ar Libmyris var uzsākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīnisko praksi, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Libmyris uzsākšanas.

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

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

##### *Pediātriskā populācija*

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tādēļ Libmyris nav iespējams ievadīt pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

### Perēkļainā psoriāze pediatriem pacientiem

Ir pierādīts Libmyris drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 4–17 gadiem veciem, ārstējot perēkļaino psoriāzi. Ieteicamā Libmyris deva ir maksimāli 40 mg.

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

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

Ieteicamā Libmyris deva subkutānas injekcijas veidā Libmyrisir 80 mg 0. nedēļā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

Pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz 40 mg Libmyris, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Antibiotisko līdzekļu lietošanu ārstēšanas laikā ar Libmyris var turpināt, ja nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Libmyris pacientam ieteicams katru dienu apstrādāt HS bojājumus ar antiseptisku līdzekli lokālai lietošanai.

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Libmyris lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

Nepārtrauktas ilgstošas ārstēšanas gadījumā periodiski jāizvērtē terapijas sniegtais ieguvums un risks (skatīt datus pieaugušajiem 5.1. apakšpunktā).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

### Krona slimība pediatriem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Libmyrisir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

#### **1. tabula. Adalimumaba devas pediatriem pacientiem ar Krona slimību**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Indukcijas deva</b>	<b>Uzturošā deva, 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 ātrāka atbildes reakcija uz terapiju, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li></ul>	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā</li></ul> <p>Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz terapiju, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties 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

\* Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg.

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var būt lietderīga devas palielināšana:

- $\geq 40$  kg: 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Libmyris ir pieejams kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce mazākās devas lietošanai. Tāpēc Libmyris nav iespējams lietot pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

### Čūlainais kolīts pediatriem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar čūlaino kolītu Libmyris ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

### **2. tabula. Adalimumaba devas pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Indukcijas deva</b>	<b>Uzturošā deva, sākot ar 4. nedēļu*</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0. nedēļā (vienu 80 mg injekciju) un</li><li>• 40 mg 2. nedēļā (vienu 40 mg injekciju)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg katru otro nedēļu</li></ul>
$\geq 40$ kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0. nedēļā (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un</li><li>• 80 mg 2. nedēļā (vienu 40 mg injekciju)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg katru otro nedēļu</li></ul>

\* Pediatriem pacientiem, kuri Libmyris lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto uzturošo devu.

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

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

### Uveīts pediatriem pacientiem

Ieteicamā Libmyris deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma ar uveītu, Libmyris ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pediatrikā uveīta gadījumā nav pieredzes par ārstēšanu ar adalimumabu bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas.

### **3. tabula Adalimumaba deva pediatriem pacientiem ar uveītu**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Devu shēma</b>
< 30 kg	-
$\geq 30$ kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu

Uzsākot ārstēšanu ar Libmyris, vienu nedēļu pirms uzturošās terapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 30$  kg, var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem < 6 gadu vecumā nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Nepārtrauktas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienu reizi gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Libmyris ievada subkutānas injekcijas veidā. Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

### **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 atbilstoši NYHA klasifikācijai) (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 uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām. Plaušu darbības traucējumu dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Libmyris, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat četrus mēnešus, tāpēc novērošana jāturpina visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Libmyris nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem ir bijuši saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri apceļojuši apvidus ar augstu tuberkulozes vai endēmiskās mikoze, piemēram, histoplazmozes, kokciديوidomikoze vai blastomikoze, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Libmyris terapijas risks un ieguvumi (skatīt „Citas oportūnistiskas infekcijas“).

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

#### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, ko izraisījušas baktēriju, mikobaktēriju, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listerioze, legioneloze un pneimocistoze.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ir pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letāliem iznākumiem, kas saistīti ar infekcijām.

### *Tuberkuloze*

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

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris, 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 iepriekšējas un/vai pašreizējas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāņem vērā vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta risku, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

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

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

Ja ir diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris jāuzsāk atbilstoša profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiska ārstēšana pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī tad, ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt piemērotu ārstēšanas kursu.

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

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Libmyris 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, tai skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām. Pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas ne vienmēr atklāja, tāpēc ārstēšana bija novēlota, kas reizēm izraisīja letālu iznākumu.

Pacientiem, kuriem rodas tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, elpas trūkums un/vai plaušu infiltrāti, vai cita nopietna sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Libmyris lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pret-sēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu ar invazīvām sēnīšu infekcijām aprūpē.

### B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piemēram, pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Libmyris jāpārbauda, vai nav HBV infekcija. Pacientiem, kuriem ir pozitīvs B hepatīta infekcijas testa rezultāts, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

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

### Neiroloģiski traucējumi

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

### Alerģiskas reakcijas

Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija smagas, klīniskajos pētījumos novēroja retāk. Pēc adalimumaba lietošanas ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā anafilaksi. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, Libmyris lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

### Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumaba, nenovēroja vēlīnā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai skaitliskas efektora T-, B-, NK-šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilu izmaiņām.

### Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, dažkārt ar letālu iznākumu. Aptuveni puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus jaunveidojumus, kas parasti bija saistīti ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par retiem hepatosplēniskas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tas parasti ir letāls. Daži no šiem hepatosplēniskajiem T-šūnu limfomas gadījumiem tika atklāti gados jauniem pieaugušajiem pacientiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai

6-merkaptopurīna un Libmyris kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacienti, kuri ārstēti ar Libmyris, nevar izslēgt hepatosplēniskas T-šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Visiem pacientiem, un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē, pirms ārstēšanas ar Libmyris un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēzis. Pacienti, kuri ārstēti ar TNF-antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ziņots arī par melanomu un Merkela (*Merkel*) šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētnieciskajā klīniskajā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF antagonista, infliksimaba, lietošana pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu jaunveidojumu risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

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

#### Hematoloģiskas reakcijas

Lietojot TNF-antagonistus, ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem, tai skaitā par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par asinsrades sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem, kuriem Libmyris lietošanas laikā rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām (piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību. Pacienti, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģisko rādītāju novirzes, jāapsver Libmyris terapijas pārtraukšana.

#### Vakcinācija

Pētījumā, kurā piedalījās 226 pieaugušās personas ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Dati par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

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

Pacientus, kuri saņem Libmyris, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvā vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti adalimumaba iedarbībai, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

#### Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacienti, kuri saņem adalimumabu, ziņots arī



par sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās gadījumiem. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe atbilstoši NYHA klasifikācijai) Libmyris jālieto piesardzīgi. Libmyris ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Libmyris jāpārtrauc.

### Autoimūnie procesi

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

### Vienlaicīga bioloģisku SMPRZ vai TNFantagonistu lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgu lietojot anakinru un citu TNF-antagonistu, etanercepta, novēroja nopietnas infekcijas, 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).

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

### Ķirurģiska operācija

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

### Tievo zarnu nosprostošanās

Atbildes reakcijas trūkums uz Krona slimības ārstēšanu var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

### Gados vecāki pacienti

Nopietnas infekcijas biežāk radās 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 šiem gadījumiem bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

### Pediatriskā populācija

Skatīt sadaļu “Vakcinācija” iepriekš.

### Palīgvielas

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

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

Adalimumabs ir pētīts pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un psoriātisku artrītu, kuri lietoja adalimumabu monoterapijā, un tiem, kuri vienlaicīgi lietoja metotreksātu. Lietojot adalimumabu kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un jāturpina to lietot vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Libmyris devas.

##### Grūtniecība

Prospektīvi apkopotie dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai ar zināmiem dzīvi dzimušu bērnu iznākumiem, ieskaitot vairāk nekā 1500 grūtniecību, kas bija pakļautas iedarbībai pirmajā trimestrī, neuzrāda jaundzimušo malformāciju rādītāja palielināšanos.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras tika ārstētas adalimumabu vismaz pirmajā trimestrī, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras netika ārstētas ar adalimumabu. Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu iedzimtu defektu izplatība dzimšanas brīdī. Grūtniecību, kas beidzas ar vismaz vienu piedzimušu dzīvu bērnu ar nozīmīgu iedzimtu defektu, rādītājs bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētām RA sievietēm un 5/74 (6,8 %) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība: 1,31; 95 % TI: 0,38-4,52) un 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). Koriģētā izredžu attiecība (ņemot vērā sākotnējā stāvokļa atšķirības) bija 1,10 (95 % TI: 0,45-2,73), apvienojot RA un KS. Sekundārie mērķa kritēriji – spontānie aborti, nelieli iedzimti defekti, priekšlaicīgas dzemdības, auguma garums piedzimstot un smagas vai oportunistiskas infekcijas – izteikti neatšķīrās ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģijas ierobežojumi, tai skaitā mazs paraugkopas lielums un nerandomizētais plānojums.

Augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālajā periodā nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF $\alpha$  inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

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

##### Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti zemā koncentrācijā, un tā koncentrācija mātes pienā cilvēkiem ir 0,1 % līdz 1 % no līmeņa mātes serumā. Lietojot iekšķīgi, imūnglobulīna G olbaltumvielas tiek pakļautas proteolīzei zarnās, un to

biopieejamība ir zema. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav sagaidāma. Tādēļ Libmyris var lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

### Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

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

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

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

##### Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti ar īslaicīgu un ilgstošu slimību, juvenīlu idiopātisku artrītu (poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un ar entezītu saistītu artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (AS un aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, HS un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kuri saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

Saistībā ar adalimumaba lietošanu ir ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. TNF-antagonisti, piemēram, adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vīzi. Saistībā ar adalimumaba lietošanu ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā leikozi, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tās ietvēra retus ziņojumus par pancitopēniju, aplastisku anēmiju, demielinizējošiem centrāliem un perifēriem traucējumiem un ziņojumus par sistēmas sarkano vilkēdi, ar sistēmas sarkano vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

##### Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem blakusparādību biežums un veids kopumā bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un tas ir sniegts 4. tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (\*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

#### 4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā apakšējo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonijas)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa) Zarnu infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts) Ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i> ) Asu infekcijas Mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma herpes un zobu infekcijas) Dzimumorgānu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija) Urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts) Sēnīšu infekcijas Locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts meningīts) Oportūniskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija) Bakteriālas 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) Labdabīgi audzēji
	Retāk	Limfoma** Norobežota orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs) Melanoma**
	Reti	Leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Hepatosplēniskā T-šūnu limfoma <sup>1)</sup> Merkela 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	Paaugstināta jutība Alerģijas (ieskaitot sezonālas alerģijas)

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
	Retāk	Sarkoidoze <sup>1)</sup> Vaskulīts
	Reti	Anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis Patoloģisks nātrijs līmenis asinīs Hipokalcēmija Hiperglikēmija Hipofosfatēmija Dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija) Trauksme Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija) Migrēna Nervu saknīšu kompresija
	Retāk	Cerebrovaskulārs traucējums <sup>1)</sup> Trīce Neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze Demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, Gijēna-Barē sindroms) <sup>1)</sup>
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi Konjunktivīts Blefarīts Acu pietūkums
	Retāk	Redzes dubultošanās
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums Tinnīts
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 Arteriālo asinsvadu oklūzija Tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma Aizdusa Klepus

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Retāk	Plaušu embolija <sup>1)</sup> Intersticiāla plaušu slimība Hroniska obstruktīva plaušu slimība Pneimonīts Izsvīdums pleirā <sup>1)</sup>
	Reti	Plaušu fibroze <sup>1)</sup>
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā; Slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Dispepsija Gastroezofageālā atvīļņa slimība Sausais 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 (tai skaitā palmoplantāra pustuloza psoriāze) <sup>1)</sup> Nātrene Zilumi (tai skaitā purpura) Dermatīts (tai skaitā ekzēma) Onihoklāzija Pastiprināta svīšana Alopēcija <sup>1)</sup> Nieveze
	Retāk	Svīšana naktī Rēta
	Reti	Daudzformu eritēma <sup>1)</sup> Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> Angioedēma <sup>1)</sup> Ādas vaskulīts <sup>1)</sup> Lihenoīda ādas reakcija <sup>1)</sup>
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu un kaulu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		Sistēmas sarkanā vilkēde
	Reti	Sistēmas 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 krūtīs Tūska Drudzis <sup>1)</sup>
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un ar asiņošanu saistīti traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks) Pozitīvs autoantivielas tests (tai skaitā antivielas pret divpavedienu dubultspirāles DNS) Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas palielināšanās <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 atklāti pagarinājuma pētījumi.

1) Tai skaitā dati no spontāniem ziņojumiem.

2) Vidējās ķermeņa masas izmaiņas 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazināšanos par –0,4 kg līdz palielināšanos par 0,4 kg, lietojot placebo. Tika novērota arī ķermeņa masas palielināšanās 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

Drošuma profils pacientiem ar HS, kuri vienu reizi nedēļā ārstēti ar adalimumabu, atbilda zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

### Uveīts

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

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā

ar 7,2 % pacientu, kuri saņēma placebo vai aktīvo kontroli. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

### *Infekcijas*

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju rādītājs bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu pacientiem, kuri saņēma placebo vai aktīvo kontroli. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas izžušanas turpināja adalimumaba lietošanu.

Nopietnu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu pacientiem, kuri saņēma placebo vai aktīvo kontroli.

Kontrolētos un atklātos adalimumaba pētījumos pieaugušajiem un bērniem ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietver ziņojumus par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un var liecināt par latentas slimības izpausmi.

### *Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi*

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu (poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un ar entezītu saistīto artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi jaunveidojumi. Turklāt 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgadu 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. 93 pediatriem pacientiem ar kopējo 65,3 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi. 60 pediatriem pacientiem ar kopējo 58,4 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar uveītu, netika novēroti ļaundabīgi jaunveidojumi.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļu ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, AS, aksiālu spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem AS pierādījumiem, psoriātisku artrītu, psoriāzi, HS, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo jaunveidojumu, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, sastopamības rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) gadījumi uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontroles grupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontroles grupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža 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 kontroles grupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu karcinomu sastopamības 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 kontroles grupas pacientiem. Limfomas sastopamības 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 kontroles grupas 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 vēzi, sastopamības rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomas sastopamības rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēc reģistrācijas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo jaunveidojumu sastopamības rādītājs ir aptuveni 2,7 uz



1000 terapijas pacientgadiem. Ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas sastopamības rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

#### *Autoantivielas*

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

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

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem 4-17 gadus veciem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu un 16-17 gadus veciem pacientiem ar entezītu saistītu artrītu ALAT paaugstinājās  $\geq 3 \times \text{NAR}$  6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontroli ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums  $\geq 3 \times \text{NAR}$  neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu vecumā no 2 līdz  $< 4$  gadiem.

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

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

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

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

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

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākuma 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 un lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās  $\geq 3 \times \text{NAR}$  radās 2,4 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4 % ar kontroli ārstēto pacientu.

Kontrolētā 3. fāzes adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu (N=93), kurā novērtēja katru otro nedēļu (N=31) lietotas 0,6 mg/kg uzturošās devas (maksimālā deva 40 mg) un katru nedēļu (N=32) lietotas 0,6 mg/kg uzturošās devas (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 pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ziņots par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, piemēram hepatītu, tai skaitā autoimūno hepatītu.

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

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

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Augstākais izvērtētais devas līmenis bija daudzkārtējas intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizes vairāk nekā ieteicamā deva.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pēc adalimumaba ievadīšanas samazinājās arī matricē metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā, kas izraisa audu remodelāciju, atbildīgu par skrimšļa bojājumu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskās pazīmes.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un HS tika novērota arī strauja CRO līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī šūnu, kas izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā TNF $\alpha$  ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskajos zarnu gļotādas pētījumos pierādīta gļotādas atvēršanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Reimatoīdais artrīts*

Adalimumabs tika izvērtēts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika izvērtēti 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 izvērtēja divos randomizētos, aktīvas kontroles, vienkārši maskētos divu periodu krusteniskajos pētījumos.

RA pētījumā I izvērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5-25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kuriem metotreksāta deva bija nemainīga – 10-25 mg katru nedēļu. Adalimumaba 20, 40 vai 80 mg devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II izvērtēja 544 pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. Adalimumaba 20 vai 40 mg 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 izvērtēja 619 pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz 12,5-25 mg metotreksāta devām vai bija 10 mg metotreksāta (vienu reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā IV primāri izvērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri 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 izvērtēja 799 iepriekš ar metotreksātu neārstētus pieaugušos pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika izvērtēta 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, ievadot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumos VI un VII izvērtēja 60 pacientus ar vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu, kuru vecums bija  $\geq 18$  gadi. Iesaistītie pacienti vai nu tobrīd lietoja 40 mg/0,8 ml adalimumaba un novērtēja savas vidējās sāpes injekcijas vietā kā vismaz 3 cm (0–10 cm VAS), vai arī iepriekš nebija lietojuši bioloģiskās zāles un sāka lietot 40 mg/0,8 ml adalimumaba. Pacienti tika randomizēti, lai vienreizējas devas veidā saņemtu vai nu 40 mg/0,8 ml adalimumaba, vai 40 mg/0,4 ml adalimumaba, 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, kuri sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un V pētījumā bija papildu primārais mērķa kritērijs 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, kuri sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 5. tabulā.

**5. tabula. ACR atbildes reakcijas rādītāji placebo kontrolētos pētījumos (pacientu procentuālais īpatsvars)**

Atbildes reakcija	RA I pētījums <sup>a**</sup>		RA II pētījums <sup>a**</sup>		RA III pētījums <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
ACR 20						
6 mēneši	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mēneši	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mēneši	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mēneši	NP	NP	NP	NP	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, ievadot katru otro nedēļu.

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts.

\*\* p < 0,01, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.

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

RA III pētījuma atklātā pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās līdz 10 gadu novērošanas periodā. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 114 pacienti turpināja lietot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 5 gadus. No tiem 86 (75,4 %) pacientiem bija ACR 20 atbildes reakcija; 72 pacientiem (63,2 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36 %) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 pacients turpināja lietot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 10 gadus. No tiem 64 (79,0 %) pacientiem 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 pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu plus standarta aprūpi, bija statistiski nozīmīgi labāka nekā pacientiem, kuri saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

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

RA pētījumā V agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu 52. nedēļā izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un atbildes reakcija saglabājās 104. nedēļā (skatīt (skatīt 6. tabulu).

**6. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (pacientu procentuālais 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>
ACR 20						
52. nedēļa	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nedēļa	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> p-vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>b</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>c</sup> p-vērtība ie iegūta gūts adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

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

#### Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un reimatoīdā artrīta vidējais slimības ilgums bija apmēram 11 gadi, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas kopējā modificētajā *Sharp* skalas punktu skaitā (*Total Sharp Score - TSS*) un tās komponentēs, eroziju skalas punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitā. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem bija ievērojami mazāk radiogrāfiski progresējošu locītavu izmaiņu nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 7. tabulu).

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanās samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 48 pacientiem nenovēroja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to definējot kā mTSS izmaiņas 0,5 vai mazāk, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pēc 10 gadiem

radiogrāfiski tika izvērtēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem, 40 pacientiem nenovēroja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to definējot kā mTSS izmaiņas 0,5 vai mazāk, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

**7. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā III**

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

<sup>a</sup> Metotreksāts.

<sup>b</sup> Punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.

<sup>c</sup> Pamatojoties uz kategoriju analīzi.

<sup>d</sup> Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing – JSN*).

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

**8. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 52. nedēļā 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>
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijas skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skalas punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>b</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

<sup>c</sup> p-vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

RA V pētījuma atklātā pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējās *Sharp* punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo

stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nenovēroja radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

#### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros atbilstošajos un labi kontrolētajos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas izvērtēja, 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 uzlabošanas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli līdz 6. mēnesim, salīdzinot ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu novēroja 52. nedēļā. Īsas formas veselības aptaujas (SF 36) rezultāti visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šīs atrades ar statistiski nozīmīgu fiziskās komponentes kopsavilkuma (*physical component summary - PCS*) punktu skaitu, kā arī statistiski nozīmīgu sāpju un vitalitātes domēnu punktu skaitu 40 mg devai katru otro nedēļu. Statistiski nozīmīga noguruma samazināšanās, kas noteikta ar hroniskas slimības terapijas funkcionālo novērtējumu (*functional assessment of chronic illness therapy - FACIT*), tika novērota visos trīs pētījumos, kuros tā tika novērtēta (RA I, III, IV pētījumi).

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

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

#### Sāpēs injekcijas vietā

Apkopotajos krusteniskajos RA pētījumos VI un VII, novēroja statistiski nozīmīgas sāpju injekcijas vietā atšķirības uzreiz pēc devas lietošanas starp 40 mg/0,8 ml adalimumaba un 40 mg/0,4 ml adalimumaba (vidējā VAS vērtība 3,7 cm un 1,2 cm, skalā 0–10 cm,  $p < 0,001$ ). Tas atbilda sāpju injekcijas vietā samazināšanās mediānai par 84 %.

#### Psoriāze

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ( $\geq 0\%$  ̄VL iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*)  $\geq 12$  vai  $\geq 10$ ), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73 % pacientu, kuri tika iesaistīti psoriāzes pētījumā I un II, saņēma iepriekšēju sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļainu psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika izvērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai 80 mg adalimumaba sākuma devu, pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli), uzsāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās  $\geq$  PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un kuri sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējā stāvokļa PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “vidēja” (53 % iekļauto personu) līdz “smagam” (41 %) un “ļoti smagam” (6 %).

Psoriāzes pētījumā II (CHAMPION) adalimumaba efektivitāte un drošums tika salīdzināta ar metotreksātu un placebo 271 pacientam. Pacienti saņēma placebo, MTX sākuma devu 7,5 mg un pēc

tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai arī adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam katru otro nedēļu pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Dati, lai salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas, nav pieejami. Pacienti, kuri saņēma MTX un sasniedza  $\geq$  PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, devu vairs nepalielināja. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” (< 1 %) līdz “vidējam” (48 %) līdz “smagam” (46 %) un “ļoti smagam” (6 %).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika lietots vēl vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai (skatīt 9. un 10. tabulu).

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

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

<sup>a</sup> Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts pielāgojot pēc centra  
<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabs salīdzinājumā ar placebo

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.  
<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumabs salīdzinājumā ar metotreksātu.  
<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.  
<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumabs salīdzinājumā ar metotreksātu.

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemt placebo, salīdzinot ar 5 %, kuri turpināja saņemt 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 pēc tam tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38 % (25/66) un 55 % (36/66) pacientu atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 nedēļu atkārtotas ārstēšanas.

Kopumā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija PASI 75 atbildes reakcija, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātā pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātā tipa terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidras vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija, attiecīgi 74,7 % un 59,0 %. Analīzē, kurā visi pacienti, kuri pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ, vai, kuriem tika palielinātas devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes



reakcijas. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija, attiecīgi 69,6 % un 55,7 %.

Atklātā pētījuma pagarinājumā, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laiku līdz recidīvam (samazinājums līdz „vidējam” vai sliktākam ĀVN) mediānu aptuveni 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija ĀVN atbildes reakcija „tīra” vai „minimāls”, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs atcelšanas periodā (attiecīgi 69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107] pacientu, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs atcelšanas periodā). Atkārtotas terapijas laikā tika novērots līdzīgs drošuma profils kā pirms terapijas atcelšanas.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DLQI (*Dermatology Life Quality Index*; Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss). Pētījumā I bija arī nozīmīgi uzlabojās SF-36 fiziskās un garīgās komponentes kopīgā novērtējuma punktu skaits salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem PASI atbildes reakcijas zem 50% dēļ deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu (kon) līdz 40 mg katru nedēļu, 26,4 % (92/349) un 37,8 % (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju attiecīgi 12. un 14. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika salīdzināti adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā, statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kuri 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 adalimumaba efektivitāte un drošums tika salīdzināti ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma adalimumaba sākuma devu 80 mg un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index* - mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* - PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index* - NAPSI) (skatīt 11. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ( $\text{KVL} \geq 10\%$  (60 % pacientu) un  $\text{KVL} < 10\%$  un  $\geq 5\%$  (40 % pacientu)).

#### **11. tabula Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā**

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Placebo kontrolēts		26 nedēļa Placebo kontrolēts		52 nedēļa Atklāts
	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=109	Placebo N=108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=109	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrs/minimāls un ≥G2 pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Kopējā roku nagu NAPSI procentuālās izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo.					

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu HS, kuriem bija nepanesamība, kontrindikācija vai nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmisku antibiotisko līdzekļu ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II tika iekļauti pacienti, kuriem bija II vai III stadijas slimība pēc *Hurley* ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisīgiem mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika izvērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumaba sākuma devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo nedēļu sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotisko līdzekļu 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 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti placebo lietošanai, B periodā saņēma 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika izvērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumaba sākuma devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo nedēļu sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3 % pacientu turpināja iekšķīgi lietojamo antibiotisko līdzekļu terapijas kursu. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri A periodā saņēma adalimumabu tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, saņēma placebo B periodā. Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba tika lietots katru nedēļu. Vidējais iedarbības ilgums visās adalimumaba populācijās bija 762 dienas. Visos 3 pētījumos pacienti katru dienu lietoja lokālu antiseptisku līdzekli.

#### *Klīniskā atbildes reakcija*

Iekaisīgu bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršana un fistulu drenēšanās tika izvērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* - HiSCR; kopējā abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50 % bez abscesu skaita un fistulu drenēšanās palielināšanās salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos novērtēja, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums 11 punktu skalā bija 3 punkti vai vairāk.

Nozīmīgi lielāks pacientu procentuālais īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza HiSCR 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam pacientu procentuālajam

Īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 12. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimības uzliesmojuma risks.

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

	HS pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (HiSCR) <sup>a</sup>	N=154 40 (26,0 %)	N=153 64 (41,8 %)*	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %)**
≥630 % 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 salīdzinājumā ar placebo.  
<sup>a</sup> No visiem randomizētajiem pacientiem.  
<sup>b</sup> No pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju novērtējumu sākotnējā stāvoklī ≥ 3, pamatojoties uz Skaitliskā novērtējuma skalu 0-10; 0=nav ādas sāpju, 10=stiprākās ādas sāpes, kādas vien var iedomāties.

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

Pēc 12 nedēļām salīdzinot ar sākotnējo stāvokli tika novērota ar ādas veselības stāvokļa saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, vērtējot pēc Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI; pētījumos HS-I un HS-II), salīdzinot ar placebo grupu, pacientu vispārējo apmierinātību ar medikamentozo ārstēšanu, izmantojot Apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire* (TSQM; pētījumos HS-I un HS-II), un fizisko veselību, izmantojot SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus (pētījums HS-I).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumaba 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 13. tabulu).

**13. tabula. Pacientu procentuālais īpatsvars<sup>a</sup>, kuri sasniedza HiSCR<sup>b</sup> 24. un 36. nedēļā pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba lietošanas katru nedēļu**

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

<sup>a</sup> Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz 40 mg adalimumaba devu katru nedēļu pēc 12 nedēļu ārstēšanas.  
<sup>b</sup> Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai bez uzlabošanās, bija jāpārtrauc dalība pētījumos un tie tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes uz ārstēšanu 12. nedēļā un kuri saņēma 40 mg terapiju katru nedēļu, HiSCR rādītājs 48. nedēļā bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas ārstēšanas ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu 96 nedēļas neatklāja jaunas drošuma atrades.

HS-I un HS-II pētījumā pacientiem, kuriem ārstēšana ar adalimumabu tika pārtraukta pēc 12 nedēļām, HiSCR rādītājs 12 nedēļas pēc adalimumaba 40 mg lietošanas katru nedēļu atsākšanas atgriezās līmenī, kas līdzīgs tam, kas novērots pirms pārtraukšanas (56,0 %).

#### *Krona slimība*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI)  $\geq 220$  un  $\leq 450$ ). Vienlaicīgi tika atļautastabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80 % pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI  $< 50$ ) tika izvērtēta divos pētījumos – KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I, 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija zudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk izvērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika izvērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti 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. Kortikosteroīdu pakāpeniska lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcija un atbildes reakcijas rādītāji atspoguļoti 14. tabulā.

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

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

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

\*  $p < 0,001$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

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

KS pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu tika novērota klīniska atbildes reakcija un viņi tika izvērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48 % iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji atspoguļoti 15. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā statistiski ticami samazinājās ar slimību saistīta hospitalizācija un ķirurģiskās operācijas.

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

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg adalimumaba katru otro nedēļu</b>	<b>40 mg adalimumaba katru nedēļu</b>
<b>26. nedēļa</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem $\geq$ 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 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem $\geq$ 90 dienas <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

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

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba uzturošo terapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo uzturošo terapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga uzturošā terapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

Vairāku adalimumaba devu lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēti randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3).

UC-I pētījumā 390 iepriekš ar TNF antagonistu neārstēti pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu adalimumaba grupu pacienti saņēma pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss  $\leq$  2, bez apakšskālas novērtējuma vērtības  $>$  1) tika izvērtēta 8. nedēļā.

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

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, atbilstoši nozīmīgi lielākā procentuālā īpatsvarā pētījumā UC-I (attiecīgi 18 %, salīdzinot ar 9 %,  $p=0,031$ ) un UC-II pētījumā (attiecīgi 17 %, salīdzinot ar 9 %,  $p=0,19$ ). UC-II pētījumā, starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu un kuriem bija remisija 8. nedēļā, 52. nedēļā remisija bija 21/41 (51 %).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas atspoguļoti 16. tabulā.

**16. tabula. Klīniskā atbildes reakcija, remisija un gļotādu dzīšana UC-II pētījumā (pacientu procentuālais īpatsvars)**

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
<b>52. nedēļa</b>	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Klīniskā atbildes reakcija	18 %	30 %*
Klīniska remisija	9 %	17 %*
Gļotādu dzīšana	15 %	25 %*
Remisija bez steroīdiem $\geq 90$ dienas <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	(N=140)	(N=150)
<b>8. un 52. nedēļa</b>		
Ilgstoša atbildes reakcija	12 %	24 %**
Ilgstoša remisija	4 %	8 %*
Ilgstoša gļotādu dzīšana	11 %	19 %*

Klīniskā remisija ir Meijo indekss  $\leq 2$  bez apakšskalas novērtējuma vērtības  $> 1$ .

Klīniskā atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par  $\geq 3$  punktiem un  $\geq 30$  %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [*rectal bleeding subscore*- RBS] samazināšanās  $\geq 1$  vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

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

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

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

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

Aptuveni 40 % no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba efektivitāte šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši TNF antagonistus. No pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % ar placebo ārstēto un 10 % ar adalimumabu ārstēto pacientu.

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

#### Hospitalizāciju skaits

Pētījumā UC-I un UC-II 52 nedēļu laikā ar adalimumabu ārstētajai grupai tika novērots zemāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju rādītājs salīdzinājumā ar placebo grupu. 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 ārstēšana ar adalimumabu uzlaboja iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (IBDQ) punktu skaitu.

#### Uveīts

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēti pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšēju uveītu, divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II). Pacienti saņēma placebo vai 80 mg adalimumaba sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas samazināšanas – 40 mg devu katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga lietošana.

Pētījumā UV I izvērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neskatoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorālā prednizona deva 10 līdz 60 mg/dienā). Visi pacienti pētījuma sākumā 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 izvērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama ilgstoša pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 10 - 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme tika definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem priekšējās kameras (*anterior chamber*; AC) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (*vitreous haze*; VH) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (*best corrected visual acuity*; BCVA).

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

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 17. tabulu). Abos pētījumos novēroja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Laika līdz terapijas neveiksmei mediāna (mēneši)	RA <sup>a</sup>	RA <sup>a</sup> TI 95 %	p-vērtība <sup>b</sup>
<b>Laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tās 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 ārstēšanas 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

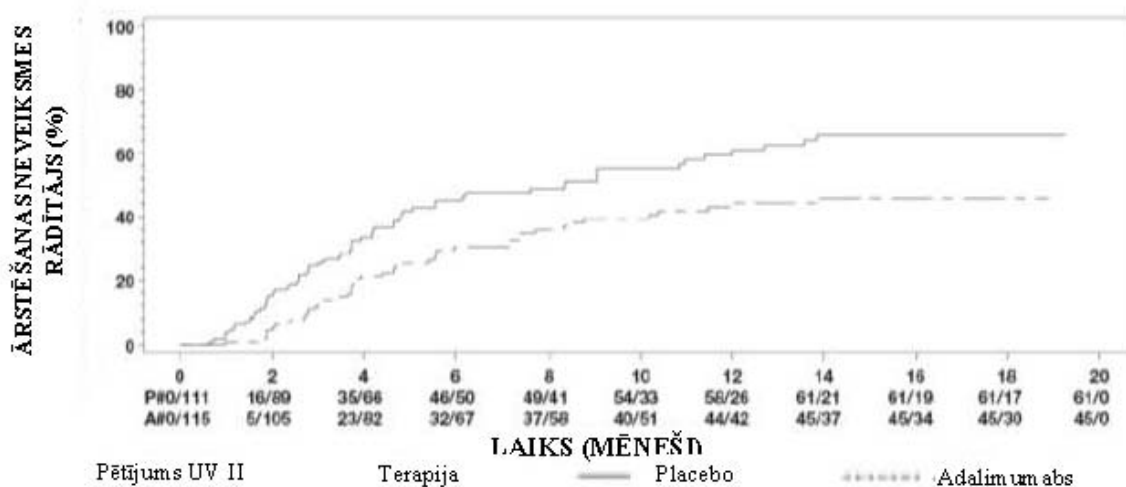
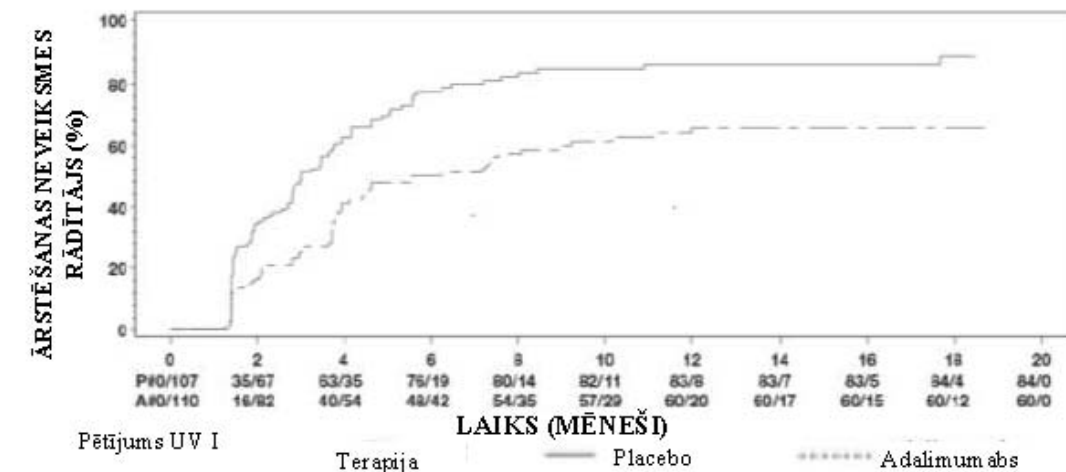
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ, nekā terapijas neveiksme, tika cenzēta izslēgšanas laikā.

<sup>a</sup> adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas ar ārstēšanu kā faktoru.

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

<sup>c</sup> NN = nav nosakāms. Notikumu novēroja mazāk nekā pusei riskam pakļauto pētāmo personu.

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



Piezīme: P#=Placebo (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits); A#=Adalimumabs (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes komponentei. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, bet pārējās komponentes skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 424 personām, kuras tika iekļautas nekontrolētos ilgtermiņa UV I un UV II pētījumu pagarinājumos, 60 personas tika uzskatītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas vai vitrektomijas radās komplikācijas) un tika izslēgtas no primārās efektivitātes analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74 %) saņēma ārstēšanu ar adalimumabu 78 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanā. Pamatojoties uz novēroto datu principu, 216 pacientiem (80,3 %) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe  $\leq 0,5+$ , VH pakāpe  $\leq 0,5+$ ), vienlaicīgi lietojot  $\leq 7,5$  mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6 % pacientu BCVA bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pasliktināšanās par  $< 5$  zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas kopumā atbilda šiem rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits pēc šī laika posma samazinājās.

Kopumā no pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18 % pacientu pārtrauca dalību nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8 % pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

### Dzīves kvalitāte



Abos klīniskajos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz funkcijām, kas saistītas ar redzi, tika mērīti izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšskalu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski nozīmīgas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšskalās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšskalās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzei pētījumā UV I un krāsu redzei, perifēriskai redzei un redzei tuvumā pētījumā UV II.

### Imūngenitāte

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

### Pediātriskā populācija

#### *Hidradenitis suppurativa pusaudžiem*

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

#### *Krona slimība pediātriskiem pacientiem*

Adalimumabs tika izvērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā klīniskajā pētījumā, kas bija plānots, lai izvērtētu indukcijas un uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediātriskiem pacientiem 6-17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu un smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediātriskā Krona slimības aktivitātes indeksa (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index; PCDAI*) punktu skaits > 0. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (tai skaitā ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām iepriekš varēja būt arī zudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no sākotnējās ķermeņa masas: attiecīgi 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā personām ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un 80 mg un 40 mg personām ar ķermeņa masu < 40 kg. Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas tajā laikā, lai saņemtu vai nu mazas devas vai standarta devas uzturošās terapijas shēmu, kā parādīts 18. tabulā.

### **18. tabula. Uzturošās terapijas shēma**

<b>Pacienta ķermeņa masa</b>	<b>Maza deva</b>	<b>Standarta deva</b>
< 40 kg	10 mg katru otro nedēļu	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	20 mg katru otro nedēļu	40 mg katru otro nedēļu

#### Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskās remisijas un klīniskās atbildes reakcijas (definētas kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) rādītāji ir norādīti 19. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītāji ir norādīti 20 tabulā.

**19. tabula. Pediatriskais KS pētījums, PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\* Standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

**20. tabula. Pediatriskais KS pētījums, kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulu remisija**

	<b>Standarta deva 40/20 mg katru otro nedēļu</b>	<b>Maza deva 20/10 mg katru otro nedēļu</b>	<b>p vērtība<sup>1</sup></b>
<b>Kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana</b>	<b>N= 3</b>	<b>N=38</b>	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistulu 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> Standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

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

<sup>3</sup> Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas drenējās sākotnējā stāvoklī, vismaz 2 secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa..

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

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

Viens simts pacientu (n=100), kuri bija piedalījušies pediatriskajā KS pētījumā, turpināja dalību ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 5 gadus ilgas adalimumaba terapijas 74 % (37/50) no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92 % (46/50) pacientu, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (PCDAI), turpinājās klīniskā atbildes reakcija.

#### *Čūlainais kolīts pediatriskiem pacientiem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā 93 pediatriskiem pacientiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags čūlainais kolīts (Meijo indekss no 6 līdz 12 ar endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3 punktiem, ko apstiprina centralizēti nolasīta endoskopija) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz tradicionālo 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, ievadot 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, 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. Nedēļā vai 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 atvērtu 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, kuriem tika novērota klīniskā atbildes reakcija pēc daļēja Meijo indeksa (DMI; definēta kā DMI samazināšanās par  $\geq 2$  punktiem un  $\geq 30\%$  salīdzinājumā ar sākuma stāvokli), randomizēja vienādās grupās, lai tie saņemtu dubultaklu uzturošo terapiju 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, kuriem tika novērota klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analizē.

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

Pacientus, kuri 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 uzturošās terapijas shēmai.

#### Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija atbilstoši DMI (definēta kā  $DMI \leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 8. nedēļā un klīniskā remisija atbilstoši pilnajam Meijo indeksam (PMI) (definēta kā Meijo indekss  $\leq 2$  un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu  $> 1$ ) 52. nedēļā pacientiem, kuriem 8. nedēļā tika novērota klīniskā atbildes reakcija atbilstoši DMI.

8. nedēļā klīniskās remisijas rādītāji atbilstoši DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultaklās indukcijas grupām ir atspoguļoti 21. tabulā.

#### **21. tabula. Klīniskā remisija atbilstoši DMI 8. nedēļā**

	<b>Adalimumabs<sup>a</sup> Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/place bo 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> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

<sup>b</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

<sup>c</sup> Neietverot atklātu 2,4 mg/kg adalimumaba (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, kuriem 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.

Pacientiem, kuri dubultakli saņēma 40 mg adalimumaba kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (22. tabula), 52. nedēļā tika izvērtēta klīniskā remisija atbilstoši PMI - pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par  $\geq 3$  punktiem un  $\geq 30\%$  salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) - pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādu sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts  $\leq 1$ ) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, un personu īpatsvars ar remisiju atbilstoši PMI, nelietojot kortikosteroīdus – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā.

**22. 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 atbilstoši DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju atbilstoši DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gļotādu dzīšana pacientiem ar atbildes reakciju atbilstoši DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju atbilstoši DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, 8. nedēļā DMI pacienti ar atbildes reakciju <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
<sup>a</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu. <sup>b</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu. <sup>c</sup> Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaicīgi lietoja kortikosteroīdus. Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai uzturošo terapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa pediatriem pacientiem (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*; PUCAI) (definēta kā PUCAI samazināšanās par  $\geq 20$  punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un klīnisko remisiju atbilstoši PUCAI (definēta kā PUCAI  $< 10$ ) 8. un 52. nedēļā (23. tabula).

**23. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti atbilstoši PUCAI**

	<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 atbilstoši PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PUCAI	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 atbilstoši PUCAI 8. nedēļā pacientiem ar DMI atbildes reakciju	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klīniskā atbildes reakcija atbilstoši PUCAI 8. nedēļā pacientiem ar DMI atbildes reakciju	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
<sup>a</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>b</sup> 2,4 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. <sup>c</sup> Neietverot atklātu 2,4 mg/kg adalimumaba (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> 0,6 mg/kg adalimumaba (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu. <sup>e</sup> 0,6 mg/kg adalimumaba (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, kuriem 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem. 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai uzturošo terapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

2/6 (33 %) ar adalimumabu ārstēto pacientu, kuri uzturošās terapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju atbilstoši PMI.

#### Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli; to noteica atbilstoši 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 palielināšanos (uzlabošanas) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, un pacientiem, kuri saņēma lielu uzturošo devu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) vienu reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielināšanos (uzlabošanas) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

#### Uveīts pediatriem pacientiem

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

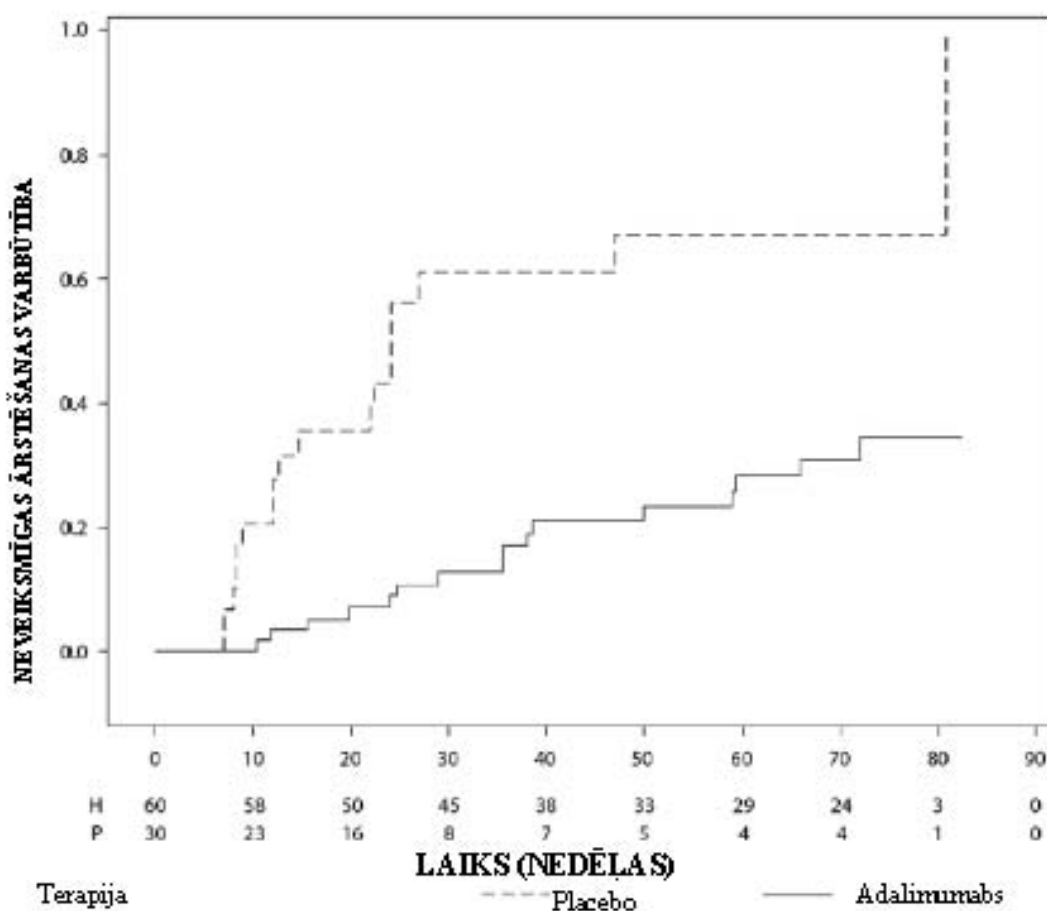
uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

#### Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 2. attēlu,  $p < 0,0001$ , saskaņā ar *log rank* testu). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmējušajiem pacientiem, bet pacientiem, kuri 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 apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pediatriiskajā uveīta pētījumā**



Piezīme. P=placebo (riskam pakļauto personu skaits); H=Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits).

#### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

##### Uzsūkšanās un izkliede

Pēc vienas 40 mg devas subkutānas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede bija lēna un maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta aptuveni 5 dienās pēc ievadīšanas. Adalimumaba vidējā absolūtā biopieejamība, kas aprēķināta trīs pētījumos, kas veikti ar atsauces zālēm pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64 %. Pēc vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas robežās no 0,25 līdz 10 mg/kg koncentrācijas bija proporcionālas devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas klīrenss bija robežās no 11 līdz 15 ml/stundā, izklijes tilpums ( $V_{ss}$ ) bija no 5 līdz 6 litriem, un vidējais terminālais fāzes eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas nedēļas.

Adalimumaba koncentrācija sinoviālajā šķidrumā vairākiem reimatoīdā artrīta pacientiem bija 31-96 % no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 µg/ml (lietojot vienlaicīgi metotreksātu). Adalimumaba minimālais līmenis serumā līdzsvara stāvoklī palielinājās aptuveni proporcionāli devai pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas devas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija monoterapijas laikā, lietojot 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, bija 5 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar HS pie adalimumaba devas 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 7 līdz 8 µg/ml 2. nedēļā un 4. nedēļā. Ievadot 40 mg adalimumaba vienu reizi nedēļā, vidējā minimālā līdzsvara stāvokļa koncentrācija no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (psoriāze pediatriem pacientiem, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība pediatriem pacientiem un ar entezītu saistīts artrīts). Ieteicamā pusaudžu HS dozēšanas shēma ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba iedarbību var ietekmēt ķermeņa izmēri, pusaudžiem ar lielāku ķermeņa masu un nepietiekamu atbildes reakciju var būt lietderīgi lietot pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg katru nedēļu.

Pacientiem ar Krona slimību 80 mg adalimumaba piesātinošā deva 0. nedēļā, kam seko 40 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā ir aptuveni 5,5 µg/ml. Indukcijas periodā piesātinošā adalimumaba deva 160 mg 0. nedēļā, kam seko 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, nodrošina minimālo adalimumaba līmeni serumā aptuveni 12 µg/ml. Krona slimības pacientiem, kuri saņēma 40 mg adalimumaba balstdevu katru otro nedēļu, tika novērota vidējā minimālā līdzsvara stāvokļa koncentrācija aptuveni 7 µg/ml.

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu un smagu KS adalimumaba indukcijas deva atklātā pētījumā bija attiecīgi 160/80 mg vai 80/40 mg 0. un 2. nedēļā, atkarībā no ķermeņa masas ierobežojuma 40 kg. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu standarta devas (40/20 mg katru otro nedēļu), vai mazas devas (20/10 mg katru otro nedēļu) uzturošās terapijas grupās, ņemot vērā viņu ķermeņa masu. Vidējā ( $\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā, kas sasniegta 4. nedēļā, 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, kuri palika randomizētajā terapijā, vidējā ( $\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml standarta devu grupā un  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml mazas devas grupā. Vidējā minimālā koncentrācija saglabājās pacientiem, kuri 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no lietošanas katru otro nedēļu uz lietošanu katru nedēļu, vidējā ( $\pm$ SD) adalimumaba koncentrācija serumā 52. nedēļā bija  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg reizi nedēļā) un  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg reizi nedēļā).

Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri saņēma piesātinošo adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri saņēma balstdevu - 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, tika novērots vidējais minimālais līdzsvara stāvokļa līmenis aptuveni 8 µg/ml.

Pēc subkutānas 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), 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, kuri saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu, vidējā ( $\pm$ SD) minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu, kuri saņēma piesātinošo adalimumaba devu 80 mg 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, sākot no 1. nedēļas, vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība pediatriem uveīta pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, balstoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (psoriāze pediatriem pacientiem, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība pediatriem pacientiem un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniskās iedarbības dati par piesātinošās devas lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Paredzamā iedarbība liecina, ka bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas piesātinošā deva sākotnēji var izraisīt sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar RA, HS, ČK, KS vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar HS un bērnus  $\geq 40$  kg ar KS un ČK).

#### Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīniskā pētījuma datiem par pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), tika noteikta iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp plazmas koncentrāciju un PedACR 50 atbildes reakciju. Šķietamā adalimumaba plazmas koncentrācija, kas veido pusi no maksimālās PedACR 50 atbildes reakcijas iespējamības (EC50) bija 3 µg/ml (95 % TI: 1 – 6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti pediatriem pacientiem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un PGA minimālu slimību vai slimības neesamību. PASI 75 un PGA minimālas slimības vai slimības neesamības sastopamība palielinājās, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95 % TI: attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9– 10,5).

#### Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem par vairāk nekā 1300 RA pacientiem atklāja augstāku adalimumaba šķietamā klīrensa tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Pēc ķermeņa masas atšķirību pielāgošanas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīvē adalimumaba līmenis serumā (nesaistīts ar antivielām pret adalimumabu, AAA) 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 vienas devas toksicitāti, 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. Ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**



## **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

## **6.2. Nesaderība**

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

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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

Viena pilnšļirce var tikt uzglabāta temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 30 dienas. Pilnšļirce jāiznīcina, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā.

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

0,8 ml šķīdums injekcijām I klases stikla pilnšļircē ar fiksētu 29 izmēra adatu, paplašinātiem pirkstu atlokiem un adatas aizsargu, kā arī virzuļa aizbāzni (brombutilgumija).

Iepakojuma lielumi: 1 pilnšļirce, kas iepakota PVH/PE blisterī, ar 1 spirta salveti.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

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

EU/1/21/1590/007

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

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

## **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 REGISTRĀCIJAS 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

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Īslande

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vācija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Īslande

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

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**

Pacienta atgādinājumu kartītes (pieaugušajiem un pediatriem) satur šādus galvenos elementus

- infekcijas, ieskaitot tuberkulozi;
- vēzis;
- nervu sistēmas traucējumi;
- vakcinācijas

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*adalimumabum*

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

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrijs hidroksīds.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce  
1 spirta salvete  
2 pilnšļirces  
2 spirta salvetes  
6 pilnšļirces  
6 spirta salvetes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002

EU/1/21/1590/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Libmyris 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**

**BLISTERA TEKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
adalimumabum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

STADA Arzneimittel AG

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

40 mg/0,4 ml

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Libmyris 40 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/0,4 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē  
adalimumabum

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšīrce  
1 spirta salvete  
2 pildspalvveida pilnšīrces  
2 spirta salvetes  
6 pildspalvveida pilnšīrces  
6 spirta salvetes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Libmyris 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERA TEKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē  
adalimumabum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

STADA Arzneimittel AG

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

40 mg/0,4 ml

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Libmyris 40 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/0,4 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Libmyris 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
adalimumabum

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

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrija hidroksīds.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce  
1 spirta salvete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.



Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.  
Uzglabāt 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1590/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Libmyris 80 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**

**BLISTERA TEKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Libmyris 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
adalimumabum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

STADA Arzneimittel AG

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

80 mg/0.8 ml

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Libmyris 80 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

80 mg/0,8 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

### Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē adalimumabum

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

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī **Pacienta atgādinājumu kartīti**, kurā ir norādīta būtiska drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas un Libmyris ārstēšanas laikā. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas
3. Kā lietot Libmyris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Libmyris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto**

Libmyris satur aktīvo vielu adalimumabu.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- reimatoīdo artrītu;
- poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu;
- ar entezītu saistītu artrītu;
- ankilozējošo spondilītu;
- aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem;
- psoriātisku artrītu;
- perēkļaino psoriāzi;
- *Hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimību;
- čūlaino kolītu;
- neinfekciozu uveītu.

Libmyris aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor - TNF $\alpha$* ), kas ir iesaistīta imūnā sistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Libmyris mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Libmyris lieto vidēji smaga un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

Libmyris var lietot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Libmyris var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Libmyris ir jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Libmyris lieto poliartikulāra juvenīla idiopātiskā artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

Ārsts izlems, vai Libmyris ir jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

### Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistītais artrīts ir iekaisīga slimība, kas skar locītavas un vietas, kur cīpslas pievienotas kauliem.

Libmyris lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem

Ankilozējošs spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem ir iekaisīgas mugurkaula slimības.

Libmyris lieto, lai ārstētu smagu ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem pieaugušajiem. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Libmyris lieto psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Libmyris var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini un sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisku perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem lokālā terapija un fototerapija vai nu nav palīdzējusi ļoti labi, vai arī nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (dažkārt saukta par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (sabiezējumus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, augšstilbu iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajās vietās var veidoties arī rētas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Libmyris var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu kopā ar acs aizmugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma ar hronisku neinfekciozu uveītu kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Libmyris iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas

### Nelietojiet Libmyris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu bojājumi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Libmyris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Libmyris un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

#### Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai arī infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs neesat pārliecināts, sazinieties ar ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Libmyris. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un var ietvert:
  - tuberkulozi;
  - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
  - smagu asins infekciju (sepsi).Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Libmyris.
- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas atkārtojas, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Libmyris lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Libmyris terapijas laikā Jums un ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi.

#### Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir bijusi tuberkuloze vai arī Jūs esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, Libmyris nedrīkst lietot.
  - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, ārsts pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, ieskaitot Jūsu medicīnisko



vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentģenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartītē**.

- Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja Jūs esat saņēmis terapiju tuberkulozes profilaksei.
- Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
  - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, adalimumabs var izraisīt vīrusa reaktivāciju.
  - Retos gadījumos, īpaši, ja Jūs lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

### Ķirurģiskas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānota operācija vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Libmyris. Ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Libmyris lietošanu.

### Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Libmyris. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, vai arī nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

### Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst ievadīt Libmyris terapijas laikā.
  - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
  - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms Libmyris terapijas uzsākšanas bērniem veikt visas viņu vecumam plānotās vakcinācijas.
  - Ja Jūs esat saņēmusi Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Libmyris devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

### Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Libmyris, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijis vai arī pašlaik ir nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums jālieto Libmyris.

### Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekams daudzums asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas drudzis, kas nepāriet, veidojas gaiši zilumi vai ļoti viegli rodas asiņošana, vai arī Jūs izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

### Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir attīstījušies noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto adalimumabu vai citus TNF blokatorus.
  - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leukēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
  - Ja Jūs lietojat Libmyris, var paaugstināties limfomas, leikozes vai cita veida vēža attīstības risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
  - Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Libmyris.
  - Pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
  - Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai arī mainās esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri tiek ārstēti ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai arī Jūs esat kaismīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

### Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Libmyris var izraisīt sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

### **Bērni un pusaudži**

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

### **Citas zāles un Libmyris**

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

Jūs nedrīkstat lietot Libmyris kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas, palielināta nopietnas infekcijas riska dēļ:

- anakinra;
- abatacept.

Libmyris var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem);
- steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, lūdzu, vaicājiēt ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un tās lietošana jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanās ar Libmyris.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Libmyris grūtniecības laikā drīkst lietot tikai nepieciešamības gadījumā.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, netika novērots lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma adalimumabu.
- Libmyris var lietot barošanas ar krūti periodā.

- Ja Jūs saņemat Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Libmyris var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Libmyris lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

### Libmyris satur nātriju

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

## 3. Kā lietot Libmyris

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

Ieteicamās Libmyris devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Libmyris.

<b>Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošs spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta Libmyris terapijas laikā. Ja ārsts izlems, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Libmyris.  Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Libmyris nesaņemat metotreksātu, ārsts var izlemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg vai 80 mg Libmyris katru otro nedēļu.

<b>Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

<b>Ar entezītu saistīts artrīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

<b>Perēkļainā psoriāze</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt

	vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

<b><i>Hidradenitis suppurativa</i></b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg deva (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Vēl pēc divām nedēļām turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, atbilstoši ārsta norādījumiem.	Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
12 līdz 17 gadus veci pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja, lietojot Libmyris 40 mg katru otro nedēļu, Jūsu atbildes reakcija nav pietiekama, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

<b>Krona slimība</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām.  Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 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 vienā dienā) divas nedēļas vēlāk.  Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām.  Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), kam	Ārsts var palielināt devas lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.*

	seko 40 mg pēc divām nedēļām.  Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.*	
--	--	--

\* Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg.

<b>Čūlainais kolīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām — 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

<b>Neinfekciozs uveīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Lietojot Libmyris, var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Libmyris var lietot arī vienu pašu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Libmyris ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

#### **Lietošanas un ievadīšanas veids**

Libmyris tiek ievadīts, veicot injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

**Sīkāki norādījumi par Libmyris injicēšanu ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.**

### **Ja esat lietojis Libmyris vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejauši esat injicējis Libmyris biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

### **Ja esat aizmirsis lietot Libmyris**

Ja Jūs esat aizmirsis veikt sev injekciju, Jums jāinjicē nākamā Libmyris deva, tiklīdz to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu dienā, kā Jums bija sākotnēji plānots, tā it kā Jūs nebūtu aizmirsis ievadīt devu.

### **Ja pārtraucat lietot Libmyris**

Lēmumu par Libmyris lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pārtraucot lietot Libmyris, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas.

### **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:**

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums fiziskas slodzes gadījumā vai apguļoties vai pēdu pietūkums.

### **Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:**

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, slikta dūša, brūces, zobu bojājumi, dedzināšana urinējot;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- puns vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas norāda uz asins sistēmas traucējumiem, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums.

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot adalimumabu.

### **Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- skeleta-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);
- dzimumorgānu infekcijas;
- urīnceļu infekcija;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonālas alerģijas);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- miega traucējumi;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums;
- migrēna;
- nervu saknišu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (reiboņa vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds sitas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas);
- gastroezofageālā atvīļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausums mutē);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- zilumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pasliktināšanās;
- muskuļu krampji;
- asins piejaukums urīnā;
- problēmas ar nierēm;
- sāpes krūtīs;
- tūska (pietūkums);
- drudzis;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- traucēta dzišana.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību);
- neiroloģiskas infekcijas (ieskaitot vīrusu meningītu);

- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādas un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce (drebuļi);
- neiropātija (nervu darbības traucējumi);
- trieka;
- dzirdes zudums, dūkoņa ausīs;
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis, asinsvadu nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums);
- izsvīdums pleirā (patoloģiska šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras vēdera un muguras sāpes;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi;
- taukainas aknas;
- svīšana naktī;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmas 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 ietekmē asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās);
- zarnu perforācija (caurums zarnās);
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- daudzformu eritēma (iekaisīgi izsitumi uz ādas);
- sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas izsitumi uz ādas).



**Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēža veids, kas bieži vien ir ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- Kaposi sarkoma, rets vēža veids, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8. Kaposi sarkoma visbiežāk izpaužas kā purpurkrāsas bojājums uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (izpaužas kā izsitumi uz ādas, ko pavada muskuļu vājums), pasliktināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās (vairumam pacientu ķermeņa masas palielināšanās bija neliela).

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot adalimumabu, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai asins analīzēs. Tās ietver:

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

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu sarkano asins šūnu skaitu;
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda augstu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu trombocītu skaitu;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- asinsanalīzes uzrāda patoloģisku nātrija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu kalcija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu fosfātu līmeni;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- asinsanalīzes uzrāda augstu laktāta dehidrogenāzes līmeni;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināti bilirubīna rādītāji (aknu asins analīzēs).

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu.

### **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 Libmyris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt pilnšīrci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvi uzglabāšanas apstākļi:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Libmyris pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) ne ilgāk kā 30 dienas — pārliecinieties, ka tā ir pasargāta no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā (20 °C — 25 °C), šļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota atpakaļ ledusskapī.**

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

Nelietojiet zāles, ja šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai, ja tajā ir redzamas pārslas vai daļiņas.

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 Libmyris satur**

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH pielāgošanai), nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

### **Libmyris ārējais izskats un iepakojums**

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargu ir pieejams kā sterils 40 mg adalimumaba šķīdums, kas izšķīdināts 0,4 ml šķīdumā.

Libmyris pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur adalimumaba šķīdumu.

Katrs iepakojums satur 1, 2 vai 6 pilnšļirci(-es), kas iepakota(-s) blisterī, ar 1, 2 vai 6 spirta salveti(-ēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Libmyris var būt pieejams pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

### **Ražotājs**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vācija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Īslande

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

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

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

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

.

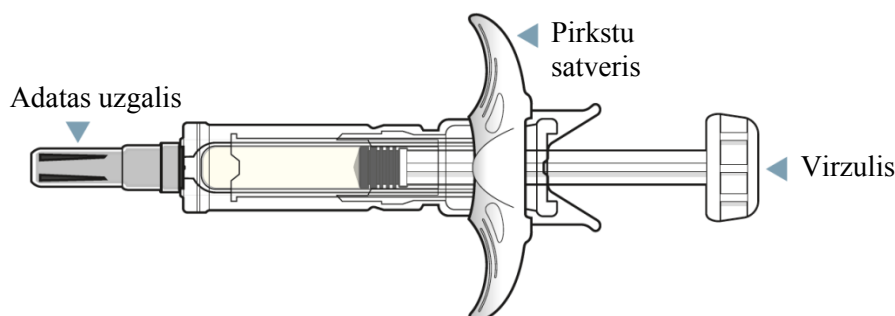
## 7. Lietošanas norādījumi

### LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

**Libmyris (adalimumaba) pilnšļirce**  
**40 mg/0,4 ml šķidrums injekcijām, subkutānai lietošanai**

**Pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus**

#### Libmyris pilnšļirce



**Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces injicēšanas**

#### Svarīga informācija

- Tikai subkutānām injekcijām.
- **Nelietojiet** šļirci un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu, ja:
  - šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai arī tajā ir pārslas vai daļiņas;
  - ir beidzies derīguma termiņš;
  - šķidrums ir bijis sasaldēts (pat pēc atkausēšanas) vai atstāts tiešos saules staros;
  - pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.
- Turiet adatas uzgali uzliktu līdz brīdim, kad nepieciešams veikt injekciju. Uzglabājiet Libmyris bērniem nepieejamā vietā.
- Informāciju par Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces uzglabāšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas 5. punktā.

#### Pirms injicēšanas

Pirms pirmās lietošanas reizes veselības aprūpes speciālistam ir jāparāda, kā lietot Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirci.

#### **Pašreizējās adalimumaba šļirces izmantošana**

Pat ja iepriekš esat lietojis citas pieejamās adalimumaba šļirces, pirms mēģināt injicēt, lūdzu, pilnībā izlasiet norādījumus, lai saprastu, kā pareizi lietot šo ierīci.

#### **Jautājumi par Libmyris pilnšļirces lietošanu?**

Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

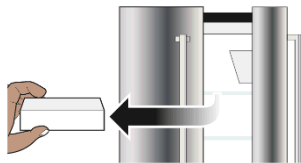
#### Injicēšanas sagatavošana Libmyris pilnšļircei

**1. SOLIS. Izņemiet šļirci no ledusskapja un sasildiet to līdz 20–25 °C temperatūrai 15–30 minūtes**

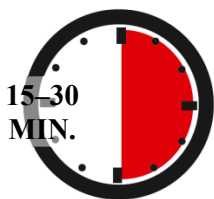
1.1. Izņemiet Libmyris no ledusskapja (skatīt A. attēlu).

1.2 Pirms injekcijas 15–30 minūtes atstājiet Libmyris 20–25 °C temperatūrā (skatīt B. attēlu).

- **Nenonemiet** pelēko adatas uzgali, kamēr Libmyris sasniedz 20–25 °C.
- **Nesildiet** Libmyris nekādā citā veidā. Piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir bijis sasaldēts (pat pēc atkausēšanas).



A. attēls



B. attēls

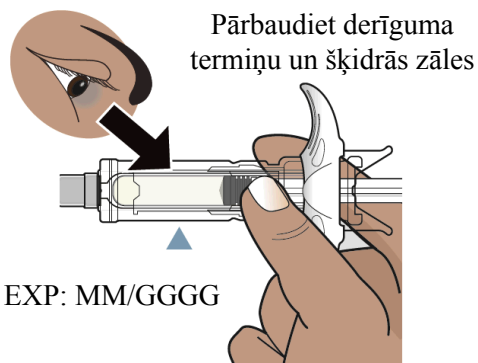
## 2. SOLIS. Pārbaudiet derīguma termiņu un šķidrās zāles

2.1. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces etiķetes (skatīt C. attēlu).

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (EXP).

2.2. Pārbaudiet šļircē esošās šķidrās zāles, lai pārlicinātos, ka tās ir dzidras un bezkrāsainas (C. attēls).

- **Nelietojiet** šļirci un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu, ja: šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai arī tajā ir pārslas vai daļiņas.



C. attēls

## 3. SOLIS. Savāciet materiālus un nomazgājiet rokas

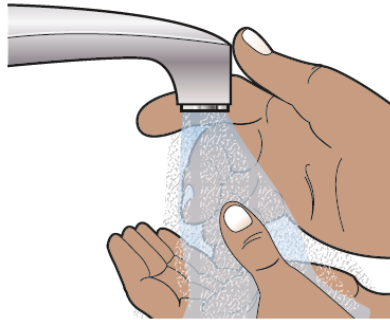
3.1. Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet (skatīt D. attēlu):

- 1 vienreizējas lietošanas pilnšļirci un spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles salveti (nav iekļauts iepakojumā);
- necaurduramu, pret asiem priekšmetiem izturīgu tvertni (nav iekļauta iepakojumā). Skatīt 9. soli.



D . attēls

3.2. Nomazgājiet un nosusiniet rokas (skatīt E. attēlu).



E . attēls

### **Libmyris pilnšļirces injicēšana**

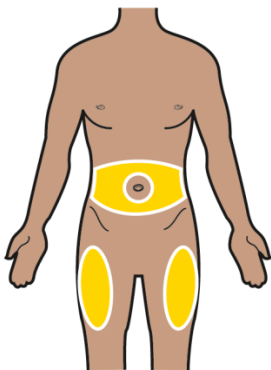
#### **4. SOLIS Izvēlieties injicijas vietu un notīriet to**

4.1. Izvēlieties injicijas vietu (skatīt F. attēlu):

- augšstilba priekšdaļā vai;
- vēdera sienā (nabas apvidū), vismaz 5 cm no nabas;
- atšķirīgu no Jūsu pēdējās injicijas vietas (vismaz 3 cm no pēdējās injicijas vietas).

4.2. Ar apļveida kustībām notīriet injicijas vietu ar spirta salveti (skatīt G. attēlu).

- Neinjicējiet caur apģērbu.
- Neinjicējiet ādas vietā, kas ir iekaisusi, ar zilumiem, apsārtusi, sacietējusi, sarētojusī, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.



F. attēls



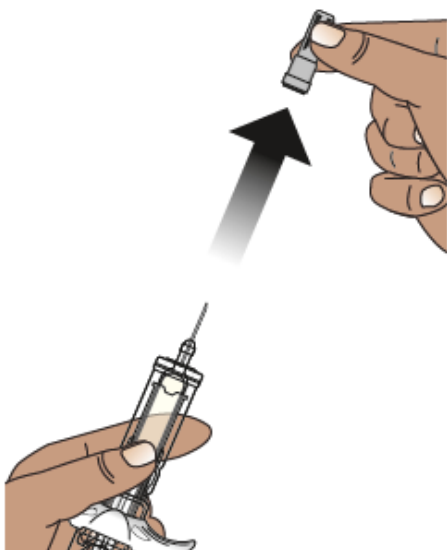
G. attēls

## 5. SOLIS. Noņemiet adatas uzgali

5.1. Turiet pilnšļirci vienā rokā (skatīt H. attēlu).

5.2. Ar otru roku taisnā virzienā uzmanīgi noņemiet adatas uzgali (skatīt H. attēlu).

- Izmetiet adatas uzgali.
- Nelieci to atpakaļ.
- Nepieskarieties adatai ar pirkstiem un neļaujiet adatai nekam pieskarties.
- Turiet pilnšļirci ar adatu pavērstu uz augšu. Jūs varat redzēt gaisu pilnšļircē. Lēni spiediet virzuli, lai pa adatu izspiestu gaisu.
- Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



H. attēls

## 6. SOLIS. Satveriet šļirci un ādas kroku

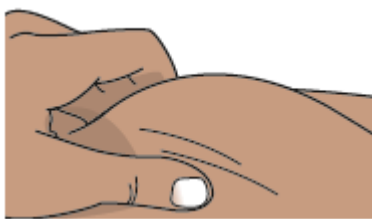
6.1. Turiet pilnšļirces korpusu starp vienas rokas īkšķi un rādītājpirkstu, it kā turētu zīmuli (skatīt I. attēlu). Nekādā gadījumā nevelciat atpakaļ virzuli.

6.2. Ar vienu roku viegli satveriet (saspiediet) nofirītās ādas laukumu injekcijas veikšanai (vēderā vai augšstilbā) (skatīt J. attēlu). Stingri turiet ādu.



I. attēls





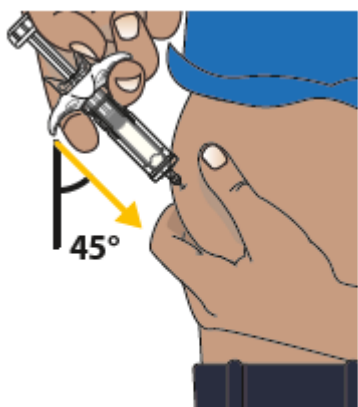
J. attēls

## 7. SOLIS. Injicējiet zāles

7.1. Ievadiet adatu ādas krokā aptuveni 45 grādu leņķī, izmantojot strauju, šautriņas mešanai līdzīgu kustību (skatīt K. attēlu).

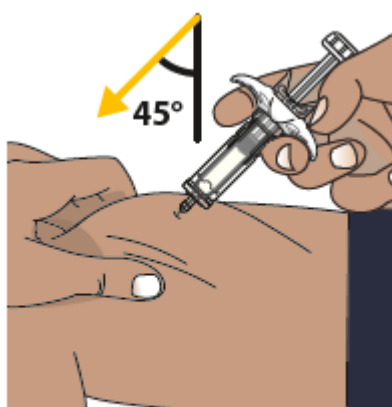
- Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet ādu.

7.2. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, līdz viss šķidrums ir injicēts un pilnšīrce ir tukša (skatīt L. attēlu).



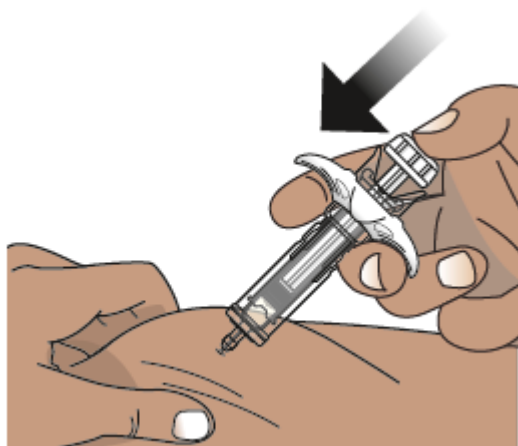
Vēders

vai



Augšstilbs

K. attēls



L. attēls

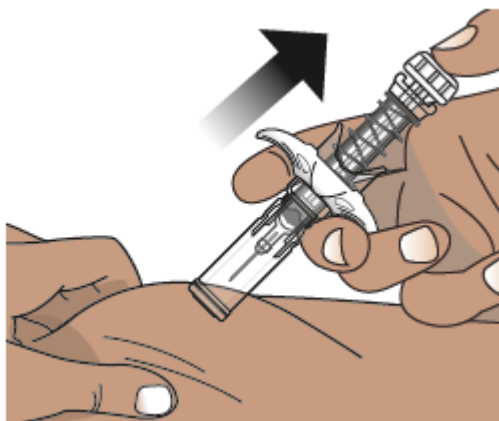
## 8. SOLIS. Ļaujiet pilnšīrcei izvilkt adatu no ādas

8.1. Lēnām noņemiet pirkstu no virzuļa. Virzulis pārvietosies uz augšu kopā ar pirkstu un ievilks adatu no injekcijas vietas adatas aizsargā (skatīt M. attēlu).

- Adata netiks ievilkta, kamēr nav injicēts viss šķidrums. Sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja domājat, ka neesat injicējis visu devu.
- Tas ir normāli, ja ap virzuļa stieni redzama atspere pēc adatas ievilkšanas.

8.2. Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

- **Neberzējiet.**
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.



M. attēls

### **Libmyris pilnšļirces iznīcināšana**

#### **9. SOLIS. Izmetiet izlietoto šļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē**

9.1. Pēc lietošanas nekavējoties ievietojiet izlietotās adatas, šļirces un asos priekšmetus pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertnē (skatīt N. attēlu).

- **Neizmetiet** (nelieciet) izlietotās adatas un šļirces sadzīves atkritumos.

9.2. Adatas uzgali, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.



N. attēls

## Papildu informācija par iznīcināšanu

- Ja Jums nav pret asiem priekšmetiem izturīgas tvertnes, varat izmantot sadzīves atkritumu tvertni, ja:
  - tā ir izgatavota no lielas noslodzes plastmasas;
  - to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, un asās detaļas nevar izkļūt tai cauri;
  - atvērums tai ir augšpusē un tā ir stabila lietošanas laikā;
  - ir izturīga pret noplūdēm;
  - ir pareizi marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem konteinerā iekšpusē.

Ja pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertne ir gandrīz pilna, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai pareizi iznīcinātu pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.

**Neizmetiet** pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni sadzīves atkritumos. **Nepārstrādājiet** izlietoto pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.

Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu palīdzību.

## Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

### Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē adalimumabum

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

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī **Pacienta atgādinājumu kartīti**, kurā ir norādīta būtiska drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas un Libmyris ārstēšanas laikā. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas
3. Kā lietot Libmyris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Libmyris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto**

Libmyris satur aktīvo vielu adalimumabu.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- reimatoīdo artrītu;
- poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu;
- ar entezītu saistītu artrītu;
- ankilozējošo spondilītu;
- aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem;
- psoriātisku artrītu;
- perēkļaino psoriāzi;
- *Hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimību;
- čūlaino kolītu;
- neinfekciozu uveītu.

Libmyris aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor - TNF $\alpha$* ), kas ir iesaistīta imūnā sistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Libmyris mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Libmyris lieto vidēji smaga un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

Libmyris var lietot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Libmyris var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Libmyris ir jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

### Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Libmyris lieto poliartikulāra juvenīla idiopātiskā artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

Ārsts izlems, vai Libmyris ir jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

### Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistītais artrīts ir iekaisīga slimība, kas skar locītavas un vietas, kur cīpslas pievienotas kauliem.

Libmyris lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem

Ankilozējošs spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem ir iekaisīgas mugurkaula slimības.

Libmyris lieto, lai ārstētu smagu ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem pieaugušajiem. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Libmyris lieto psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Libmyris var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini un sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisku perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem lokālā terapija un fototerapija vai nu nav palīdzējusi ļoti labi, vai arī nav piemērota.

### Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (dažkārt saukta par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (sabiezējumus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, augšstilbu iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajās vietās var veidoties arī rētas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Libmyris var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu kopā ar acs aizmugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma ar hronisku neinfekciozu uveītu kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Libmyris iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas

### Nelietojiet Libmyris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu bojājumi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Libmyris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Libmyris un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

#### Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai arī infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs neesat pārlicināts, sazinieties ar ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Libmyris. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un var ietvert:
  - tuberkulozi;
  - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
  - smagu asins infekciju (sepsi).Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Libmyris.
- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas atkārtojas, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Libmyris lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Libmyris terapijas laikā Jums un ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi.

#### Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir bijusi tuberkuloze vai arī Jūs esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, Libmyris nedrīkst lietot.
  - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, ārsts pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, ieskaitot Jūsu medicīnisko

- vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentģenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartītē**.
- Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja Jūs esat saņēmis terapiju tuberkulozes profilaksei.
  - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
  - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, adalimumabs var izraisīt vīrusa reaktivāciju.
  - Retos gadījumos, īpaši, ja Jūs lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

### Ķirurģiskas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānota operācija vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Libmyris. Ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Libmyris lietošanu.

### Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Libmyris. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, vai arī nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

### Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst ievadīt Libmyris terapijas laikā.
  - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
  - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms Libmyris terapijas uzsākšanas bērniem veikt visas viņu vecumam plānotās vakcinācijas.
  - Ja Jūs esat saņēmusi Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Libmyris devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

### Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Libmyris, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijis vai arī pašlaik ir nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums jālieto Libmyris.

### Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekams daudzums asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas drudzis, kas nepāriet, veidojas gaiši zilumi vai ļoti viegli rodas asiņošana, vai arī Jūs izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

### Vēzis



- Ļoti retos gadījumos ir attīstījušies noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto adalimumabu vai citus TNF blokatorus.
  - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
  - Ja Jūs lietojat Libmyris, var paaugstināties limfomas, leikozes vai cita veida vēža attīstības risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
  - Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Libmyris.
  - Pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
  - Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai arī mainās esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri tiek ārstēti ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai arī Jūs esat kaismīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

### Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Libmyris var izraisīt sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

### **Bērni un pusaudži**

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

### **Citas zāles un Libmyris**

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

Jūs nedrīkstat lietot Libmyris kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas, palielināta nopietnas infekcijas riska dēļ:

- anakinra;
- abatacepts.

Libmyris var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem);
- steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, lūdzu, vaicājiēt ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un tās lietošana jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanās ar Libmyris.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Libmyris grūtniecības laikā drīkst lietot tikai nepieciešamības gadījumā.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, netika novērots lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma adalimumabu.
- Libmyris var lietot barošanas ar krūti periodā.

- Ja Jūs saņemat Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Libmyris var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Libmyris lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

### Libmyris satur nātriju

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

## 3. Kā lietot Libmyris

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

Ieteicamās Libmyris devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Libmyris.

<b>Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošs spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem ankilozējošā spondilīta pierādījumiem</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta Libmyris terapijas laikā. Ja ārsts izlems, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Libmyris.  Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Libmyris nesaņemat metotreksātu, ārsts var izlemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg vai 80 mg Libmyris katru otro nedēļu.

<b>Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

<b>Ar entezītu saistīts artrīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

<b>Perēkļainā psoriāze</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājusi viena	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu

	nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	vai 80 mg katru otro nedēļu.
4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg deva pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

<b><i>Hidradenitis suppurativa</i></b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā četras injekcijas pa 40 mg vai pa divām 40 mg injekcijām divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg deva (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg). Vēl pēc divām nedēļām turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, atbilstoši ārsta norādījumiem.	Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
12 līdz 17 gadus veci pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja, lietojot Libmyris 40 mg katru otro nedēļu, Jūsu atbildes reakcija nav pietiekama, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

<b>Krona slimība</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām.  Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 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 vienā dienā) divas nedēļas vēlāk.  Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām.  Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām.	Ārsts var palielināt devas lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.*

	Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.*	
--	---	--

\* Libmyris ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce, 40 mg pildspalvveida pilnšļirce un 80 mg pilnšļirce. Tāpēc nav iespējams ievadīt Libmyris pacientiem, kuriem nepieciešamā pilnā deva ir mazāka par 40 mg.

<b>Čūlainais kolīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām — 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

<b>Neinfekciozs uveīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), un vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Lietojot Libmyris, var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Libmyris var lietot arī vienu pašu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Libmyris ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

#### **Lietošanas un ievadīšanas veids**

Libmyris tiek ievadīts, veicot injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

**Sīkāki norādījumi par Libmyris injicēšanu ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.**

### **Ja esat lietojis Libmyris vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejauši esat injicējis Libmyris biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr ņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

### **Ja esat aizmirsis lietot Libmyris**

Ja Jūs esat aizmirsis veikt sev injekciju, Jums jāinjicē nākamā Libmyris deva, tiklīdz to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu dienā, kā Jums bija sākotnēji plānots, tā it kā Jūs nebūtu aizmirsis ievadīt devu.

### **Ja pārtraucat lietot Libmyris**

Lēmumu par Libmyris lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pārtraucot lietot Libmyris, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas.

### **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:**

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums fiziskas slodzes gadījumā vai apguļoties vai pēdu pietūkums.

### **Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:**

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, slikta dūša, brūces, zobu bojājumi, dedzināšana urinējot;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- puns vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas norāda uz asins sistēmas traucējumiem, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums.

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot adalimumabu.

### **Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- skeleta-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);
- dzimumorgānu infekcijas;
- urīnceļu infekcija;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonālas alerģijas);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- miega traucējumi;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstūšana vai nejutīgums;
- migrēna;
- nervu saknišu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (reiboņa vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds sitas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas);
- gastroezofageālā atvīļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausums mutē);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- zilumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pasliktināšanās;
- muskuļu krampji;
- asins piejaukums urīnā;
- problēmas ar nierēm;
- sāpes krūtīs;
- tūska (pietūkums);
- drudzis;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- traucēta dzīšana.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību);
- neiroloģiskas infekcijas (ieskaitot vīrusu meningītu);

- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādas un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce (drebuļi);
- neiropātija (nervu darbības traucējumi);
- trieka;
- dzirdes zudums, dūkoņa ausīs;
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis, asinsvadu nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums);
- izsvīdums pleirā (patoloģiska šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras vēdera un muguras sāpes;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi;
- taukainas aknas;
- svīšana naktī;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmas 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 ietekmē asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās);
- zarnu perforācija (caurums zarnās);
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- daudzformu eritēma (iekaisīgi izsitumi uz ādas);
- sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas izsitumi uz ādas).

**Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēža veids, kas bieži vien ir ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- Kapoši sarkoma, rets vēža veids, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8. Kapoši sarkoma visbiežāk izpaužas kā purpurkrāsas bojājums uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (izpaužas kā izsitumi uz ādas, ko pavada muskuļu vājums), pasliktināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās (vairumam pacientu ķermeņa masas palielināšanās bija neliela).

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot adalimumabu, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai asins analīzēs. Tās ietver:

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

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu sarkano asins šūnu skaitu;
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda augstu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu trombocītu skaitu;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- asinsanalīzes uzrāda patoloģisku nātrija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu kalcija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu fosfātu līmeni;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- asinsanalīzes uzrāda augstu laktāta dehidrogenāzes līmeni;
- autoantiviēlas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināti bilirubīna rādītāji (aknu asins analīzēs).

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu.

### **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 Libmyris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvi uzglabāšanas apstākļi:



Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Libmyris pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) ne ilgāk kā 30 dienas — pārlicinieties, ka tā ir pasargāta no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā (20 °C — 25 °C), pildspalvveida šļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat ja tā tiek ievietota atpakaļ ledusskapī.

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

Nelietojiet zāles, ja šķidrums ir duļķains, mainījies krāsu vai, ja tajā ir redzamas pārslas vai daļiņas.

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 Libmyris satur**

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH pielāgošanai), nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

### **Libmyris ārējais izskats un iepakojums**

Libmyris 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir pieejams kā sterils šķīdums ar 40 mg adalimumaba, kas izšķīdināts 0,4 ml šķīduma injekcijām pilnšļircēs injekciju sistēmā (autoinjektors), kas satur stikla pilnšļirci ar fiksētu adatu un virzuļa aizbāzni (brombutilgumija). Pildspalvveida pilnšļirce ir vienreizējas lietošanas, ar roku vadāma, mehāniska injekcijas ierīce.

Katrs iepakojums satur 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirci(-es), kas iepakota(-s) blisterī, ar 1, 2 vai 6 spirta salveti(-ēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Libmyris var būt pieejams pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

### **Ražotājs**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vācija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Īslande

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vācija

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

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Κύπρος**  
STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Sverige**  
STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.**

**Citi informācijas avoti**

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

.

## 7. Lietošanas norādījumi

### LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

**Libmyris (adalimumaba) pildspalvveida pilnšļirce  
40 mg/0,4 ml šķīdums injekcijām, subkutānai lietošanai**

**Pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus**

#### Pirms injicēšanas

Pirms pirmās lietošanas reizes veselības aprūpes speciālistam ir jāparāda, kā lietot Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirci.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis(-usi) citu pieejamo adalimumaba pildspalvveida pilnšļirci, šī pildspalvveida pilnšļirce darbojas citādi nekā citas pildspalvveida pilnšļirces. Pirms injekcijas, lūdzu, pilnībā izlasiet šos norādījumus, lai saprastu, kā pareizi lietot Libmyris pildspalvveida pilnšļirci.

#### Svarīga informācija

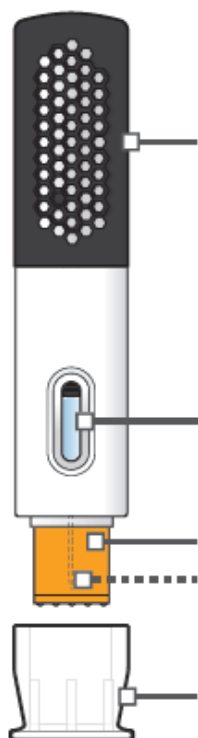
**Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirces un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu, ja:

- šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai arī tajā ir pārslas vai daļiņas;
- ir beidzies derīguma termiņš;
- pildspalvveida pilnšļirce ir atstāta tiešā saules gaismā;
- pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.

Caurspīdīgajam adatas uzgalim ir jābūt uzliktam līdz brīdim, kad nepieciešams veikt injekciju. Uzglabājiet Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirci bērniem nepieejamā vietā.

Pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet norādījumus visās lappusēs.

#### **Libmyris pildspalvveida pilnšļirce**



Pelēkas krāsas korpusa  
satveršanas zona

Pārbaudes lodziņš

Oranža adatas uzmava  
Adata

Caurspīdīgs uzgalis

### Kā uzglabāt Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirces?

Libmyris vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirces uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Ja nepieciešams, piemēram, ceļojot, Jūs varat arī uzglabāt Libmyris pildspalvveida pilnšļirci 20–25 °C temperatūrā līdz **30 dienām**.

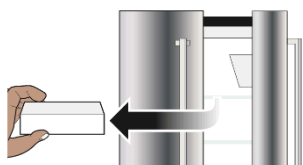
Sīkāku informāciju skatīt šīs lietošanas instrukcijas 5. punktā.

#### 1. SOLIS. Izņemiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja un pirms injekcijas atstājiet to 20–25 °C temperatūrā 15–30 minūtes.

**1a. solis.** Izņemiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja (skatīt A. attēlu).

**1b. solis.** Pirms injekcijas 15–30 minūtes atstājiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci 20–25 °C temperatūrā (skatīt B. attēlu).

- **Nenonemiet** caurspīdīgo uzgali, kamēr Libmyris pildspalvveida pilnšļirce sasniedz 20–25 °C.
- **Nesildiet** Libmyris pildspalvveida pilnšļirci nekādā citā veidā. Piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir sasalis (pat pēc atkausēšanas).



A. attēls

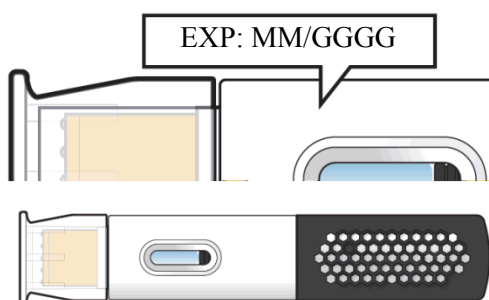


B. attēls

#### 2. SOLIS. Pārbaudiet derīguma termiņu, savāciet materiālus un nomazgājiet rokas

**2a. solis.** Pārbaudiet derīguma termiņu uz Libmyris pildspalvveida pilnšļirces etiķetes (skatīt C. attēlu).

**Nelietojiet** Libmyris pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš.

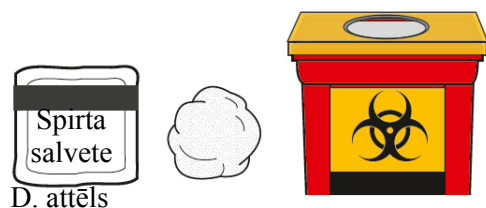


C. attēls

**2b. solis.** Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet (skatīt D attēlu):

- 1 Libmyris pildspalvveida pilnšļirci un spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles salveti (nav iekļauts iepakojumā);
- necaurduramu, pret asiem priekšmetiem izturīgu tvertni (nav iekļauta iepakojumā). Skatīt šo norādījumu 9. soli par to, kā izmest (likvidēt) savu Libmyris pildspalvveida pilnšļirci.

**2c. solis.** Nomazgājiet un nosusiniet rokas (skatīt E. attēlu).



E. attēls

### 3. SOLIS. Izvēlieties injekcijas vietu

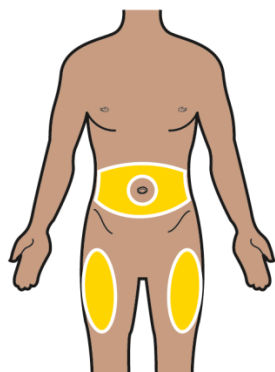
**3a. solis.** Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt F. attēlu):

- augšstilba priekšdaļā vai;
- vēdera sienā (nabas apvidū), vismaz 5 cm no nabas;
- vismaz 3 cm no pēdējās injekcijas vietas).

**3b. solis.** Ar aplveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti (skatīt G. attēlu).

**Neinjicējiet** caur apgērbu.

**Neinjicējiet** vietās, kur āda ir iekaisusi, ar zilumiem, apsārtusi, sacietējusi, sarētojusī, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.



F. attēls



G. attēls

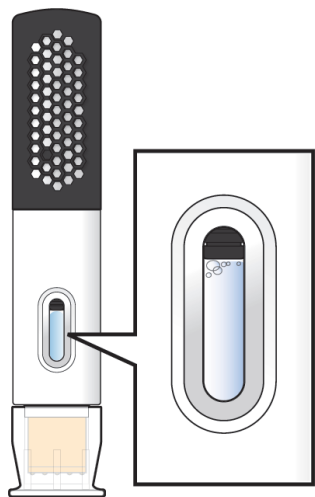
#### 4. SOLIS Zāļu pārbaude pārbaudes lodziņā

**4a. solis.** Turiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci ar pelēko korpusa satveršanas vietu pavērstu uz augšu. Apskatiet pārbaudes lodziņu (skatīt H. attēlu).

- Ja lodziņā ir redzams 1 vai vairāki burbulīši, tas ir normāli.
- Pārliecinieties, ka šķidrums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

**Nelietojiet** Libmyris pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai arī tajā ir sīkas daļiņas.

**Nelietojiet** Libmyris pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir bijusi nomesta vai ir salauzta.



H. attēls

#### 5. SOLIS. Noņemiet caurspīdīgo uzgali

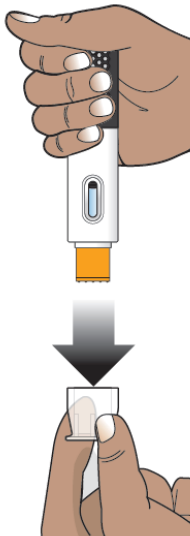
**5a. solis.** Noņemiet caurspīdīgo uzgali (skatīt I. attēlu).

Ja no adatas ir izplūduši daži šķidruma pilieni, tas ir normāli.

**5b. solis.** Izmetiet caurspīdīgo uzgali.

**Nelieciet** caurspīdīgo uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces. Tas var sabojāt adatu. Pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai pēc tam, kad noņemts caurspīdīgais uzgalis.

**5c. solis.** Pagrieziet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci tā, lai oranžā adatas uzmava būtu vērsta pret injekcijas vietu.



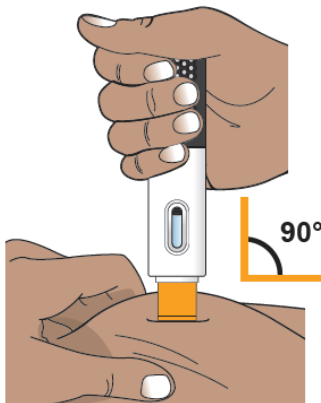
I. attēls

## 6. SOLIS. Saspiediet ādu un novietojiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas

**6a. solis.** Ar otru roku saspiediet ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotos ādas kroka, un stingri satveriet to.

**6b. solis.** Novietojiet oranžo adatas uznavu taisnā ( $90^\circ$ ) leņķī pret injekcijas vietu (skatīt J. attēlu).

Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai būtu redzams pārbaudes lodziņš.



J. attēls

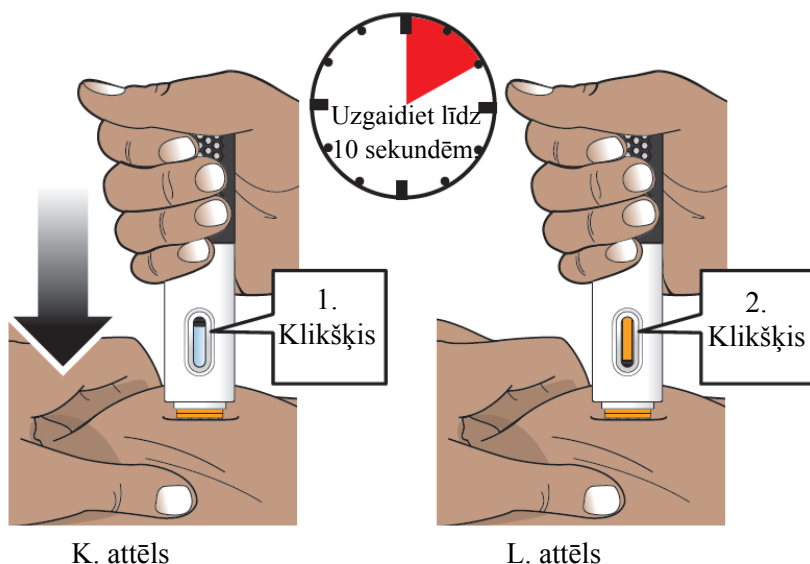
## 7. SOLIS. Injicējiet

**7a. solis.** Nospiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirci nospiestu pret injekcijas vietu (skatīt K. attēlu).

- Pirmais klikšķis signalizēs injekcijas sākumu (skatīt K. attēlu). Lai dzirdētu pirmo klikšķi, var būt nepieciešamas līdz pat 10 sekundes.
- Turiet nospiestu pildspalvveida pilnšļirci pret injekcijas vietu.
- Injekcija ir pabeigta, kad oranžais indikators ir beidzis kustēties un varat dzirdēt otru klikšķi (skatīt L. attēlu).

**Nepaceliet** un nepielietojiet spiedienu injekcijas vietā, kamēr neesat pārliecinājies, ka injekcija ir pabeigta.





## 8. SOLIS. Noņemiet Libmyris pildspalvveida pilnšļirci no ādas un rūpīgi apstrādājiet to

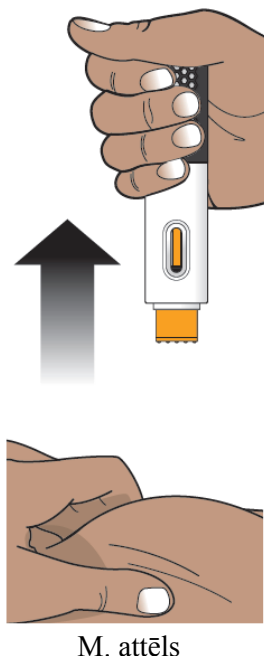
**8a. solis.** Kad injekcija ir pabeigta, lēnām izvelciet Libmyris pildspalvveida pilnšļirces adatu no ādas. Oranžais adatas apvalks nosegs adatas galu (skatīt M. attēlu).

Ja injekcijas vietā ir vairāk nekā daži pilieni šķidruma, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu palīdzību.

**8b. solis.** Kad veikta injekcija, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

**Neberzējiet.**

Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.



## 9. SOLIS. Kā atbrīvoties no izlietotās Libmyris pildspalvveida pilnšļirces?

**9a. solis.** Pēc lietošanas nekavējoties ievietojiet izlietotās pildspalvveida šļirces, šļirces un asos priekšmetus pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertnē (skatīt N. attēlu).

**Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci sadzīves atkritumos.**

**9b. solis.** Caurspīdīgo uzgali, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Ja Jums nav pret asiem priekšmetiem izturīgas tvertnes, varat izmantot sadzīves atkritumu tvertni, ja:

- tā ir izgatavota no lielas noslodzes plastmasas;
- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, un asās detaļas nevar izkļūt tai cauri;
- atvērums tai ir augšpusē un tā ir stabila lietošanas laikā;
- ir izturīga pret noplūdēm;
- ir pareizi marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem konteinerā iekšpusē.

Ja pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertne ir gandrīz pilna, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai pareizi iznīcinātu pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.

**Neizmetiet** pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni sadzīves atkritumos.

**Nepārstrādājiet** izlietoto pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.



N. attēls

## Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

### Libmyris 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē adalimumabum

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

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī **Pacienta atgādinājumu kartīti**, kurā ir norādīta būtiska drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas un Libmyris ārstēšanas laikā. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas**.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas
3. Kā lietot Libmyris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Libmyris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Libmyris un kādam nolūkam to lieto**

Libmyris satur aktīvo vielu adalimumabu.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- reimatoīdo artrītu;
- perēkļaino psoriāzi;
- *Hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimību;
- čūlaino kolītu;
- neinfekciozu uveītu.

Libmyris aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor - TNF $\alpha$* ), kas ir iesaistīta imūnā sistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Piesaistoties TNF $\alpha$ , Libmyris mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Libmyris lieto vidēji smaga un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums vispirms var tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

Libmyris var lietot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Libmyris var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Libmyris ir jālieto kopā ar metotreksātu vai bez tā.

### Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini un sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Libmyris lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

### Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (dažkārt saukta par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (sabiezējumus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, augšstilbu iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajās vietās var veidoties arī rētas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Libmyris var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

### Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

## Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Libmyris lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu kopā ar acs aizmugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma ar hronisku neinfekciozu uveītu kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Libmyris iedarbojas, samazinot šo iekaisumu. Jums vispirms var tikt dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz tām, Jums dos Libmyris.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Libmyris lietošanas**

### **Nelietojiet Libmyris šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu bojājumi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Libmyris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Libmyris un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

### Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai arī infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs neesat pārliedzināts, sazinieties ar ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Libmyris. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un var ietvert:
  - tuberkulozi;
  - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas;
  - smagu asins infekciju (sepsi).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Libmyris.

- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas atkārtojas, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Libmyris lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgāks pret infekcijām. Libmyris terapijas laikā Jums un ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas

pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu bojājumi.

### Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir bijusi tuberkuloze vai arī Jūs esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, Libmyris nedrīkst lietot.
  - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, ārsts pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, ieskaitot Jūsu medicīnisko vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentģenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartītē**.
  - Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja Jūs esat saņēmis terapiju tuberkulozes profilaksei.
  - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

### B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
  - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, adalimumabs var izraisīt vīrusa reaktivāciju.
  - Retos gadījumos, īpaši, ja Jūs lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

### Kirurģiskas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānota operācija vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Libmyris. Ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Libmyris lietošanu.

### Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Libmyris. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, vai arī nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

### Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas un tās nedrīkst ievadīt Libmyris terapijas laikā.
  - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
  - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms Libmyris terapijas uzsākšanas bērniem veikt visas viņu vecumam plānotās vakcinācijas.
  - Ja Jūs esat saņēmusi Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās Libmyris devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

### Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Libmyris, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijis vai arī pašlaik ir nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki

(piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums jālieto Libmyris.

#### Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekams daudzums asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas drudzis, kas nepāriet, veidojas gaiši zilumi vai ļoti viegli rodas asiņošana, vai arī Jūs izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

#### Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir attīstījušies noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto adalimumabu vai citus TNF blokatorus.
  - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
  - Ja Jūs lietojat Libmyris, var paaugstināties limfomas, leikozes vai cita veida vēža attīstības risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
  - Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Libmyris.
  - Pacientiem, kuri lieto adalimumabu, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
  - Ja terapijas laikā vai pēc tās rodas jauni ādas bojājumi vai arī mainās esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri tiek ārstēti ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai arī Jūs esat kaismīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

#### Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Libmyris var izraisīt sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

#### **Bērni un pusaudži**

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Libmyris lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

#### **Citas zāles un Libmyris**

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

Jūs nedrīkstat lietot Libmyris kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas, palielināta nopietnas infekcijas riska dēļ:

- anakinra;
- abatacepts.

Libmyris var lietot kopā ar:

- metotreksātu;
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem);
- steroīdiem vai pretsāpju zālēm, tai skaitā nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, lūdzu, vaicāriet ārstam.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un tās lietošana jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanās ar Libmyris.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Libmyris grūtniecības laikā drīkst lietot tikai nepieciešamības gadījumā.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, netika novērots lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma adalimumabu.
- Libmyris var lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Libmyris grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms bērna saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Libmyris lietošanu grūtniecības laikā. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Libmyris var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Libmyris lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

### Libmyris satur nātriju

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

## 3. Kā lietot Libmyris

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

Ieteicamās Libmyris devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Libmyris.

<b>Reimatoīdais artrīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta Libmyris terapijas laikā. Ja ārsts izlems, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot tikai Libmyris.  Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, un Jūs vienlaikus ar Libmyris nesaņemat metotreksātu, ārsts var izlemt katru nedēļu ievadīt pa 40 mg vai 80 mg Libmyris katru otro nedēļu.

<b>Perēklainā psoriāze</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), un vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.



<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 80 mg vai pa vienai 80 mg injekcijai divas dienas pēc kārtas), un vēlāk, kad ir pagājušas divas nedēļas, 80 mg deva (viena 80 mg injekcija). Vēl pēc divām nedēļām turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, atbilstoši ārsta norādījumiem.	Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.
12 līdz 17 gadus veci pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja, lietojot Libmyris 40 mg katru otro nedēļu, Jūsu atbildes reakcija nav pietiekama, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Skartās vietas ieteicams katru dienu mazgāt ar antiseptisku līdzekli.

<b>Krona slimība</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām.  Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 80 mg vai pa vienai 80 mg injekcijai divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk.  Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Libmyris 80 mg pilnšīrtes nedrīkst izmantot bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg ar Krona slimību, jo nav iespējams ievadīt devas, kas mazākas par 80 mg.	

<b>Čūlainais kolīts</b>		
<b>Vecums vai ķermeņa masa</b>	<b>Cik daudz un cik bieži lietot?</b>	<b>Piezīmes</b>
Pieaugušie	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 80 mg vai pa vienai 80 mg injekcijai divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī

masa ir mazāka par 40 kg	seko 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 80 mg vai pa vienai 80 mg injekcijai divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām — 80 mg (viena 80 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot savu parasto adalimumaba devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), un vēlāk, kad ir pagājusi viena nedēļa pēc pirmās devas, pa 40 mg katru otro nedēļu.	Lietojot Libmyris, var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Libmyris var lietot arī vienu pašu.
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var nozīmēt 80 mg sākuma devu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Libmyris ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

#### Lietošanas un ievadīšanas veids

Libmyris tiek ievadīts, veicot injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

**Sīkāk norādījumi par Libmyris injicēšanu ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.**

#### Ja esat lietojis Libmyris vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat injicējis Libmyris biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

#### Ja esat aizmirsis lietot Libmyris

Ja Jūs esat aizmirsis veikt sev injekciju, Jums jāinjicē nākamā Libmyris deva, tiklīdz to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu dienā, kā Jums bija sākotnēji plānots, tā it kā Jūs nebūtu aizmirsis ievadīt devu.

#### Ja pārtraucat lietot Libmyris

Lēmumu par Libmyris lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pārtraucot lietot Libmyris, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Libmyris injekcijas.

#### Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;

- pietūkusi seja, rokas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- elpas trūkums fiziskas slodzes gadījumā vai apguļoties vai pēdu pietūkums.

**Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kaut ko no turpmākā minētā:**

- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, slikta dūša, brūces, zobu bojājumi, dedzināšana urinējot;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- klepus;
- tirpšana;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- pūns vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas norāda uz asins sistēmas traucējumiem, piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums.

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot adalimumabu.

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

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- skeleta-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);
- dzimumorgānu infekcijas;
- urīnceļu infekcija;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonālas alerģijas);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- miega traucējumi;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums;
- migrēna;
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (reiboņa vai griešanās sajūta);
- sajūta, ka sirds sitas ļoti ātri;

- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas);
- gastroezofageālā atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausums mutē);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- zilumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pasliktināšanās;
- muskuļu krampji;
- asins piejaukums urīnā;
- problēmas ar nierēm;
- sāpes krūtīs;
- tūska (pietūkums);
- drudzis;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- traucēta dzīšana.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību);
- neiroloģiskas infekcijas (ieskaitot vīrusu meningītu);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādas un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce (drebuļi);
- neiropātija (nervu darbības traucējumi);
- trieka;
- dzirdes zudums, dūkoņa ausīs;
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis, asinsvadu nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums);
- izsvīdums pleirā (patoloģiska šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras vēdera un muguras sāpes;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);

- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi;
- taukainas aknas;
- svīšana naktī;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmas 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 ietekmē asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās);
- zarnu perforācija (caurums zarnās);
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- daudzformu eritēma (iekaisīgi izsitumi uz ādas);
- sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas izsitumi uz ādas).

**Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēža veids, kas bieži vien ir ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- Kapoši sarkoma, rets vēža veids, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8. Kapoši sarkoma visbiežāk izpaužas kā purpurkrāsas bojājums uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (izpaužas kā izsitumi uz ādas, ko pavada muskuļu vājums), pasliktināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās (vairumam pacientu ķermeņa masas palielināšanās bija neliela).

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot adalimumabu, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai asins analīzēs. Tās ietver:

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

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu sarkano asins šūnu skaitu;
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda augstu balto asins šūnu skaitu;
- asinsanalīzes uzrāda mazu trombocītu skaitu;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;

- asinsanalīzes uzrāda patoloģisku nātrija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu kalcija līmeni;
- asinsanalīzes uzrāda zemu fosfātu līmeni;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- asinsanalīzes uzrāda augstu laktāta dehidrogenāzes līmeni;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināti bilirubīna rādītāji (aknu asins analīzēs).

**Reti** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asinsanalīzes uzrāda mazu balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu.

### **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 Libmyris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvi uzglabāšanas apstākļi:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Libmyris pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) ne ilgāk kā 30 dienas — pārliecinieties, ka tā ir pasargāta no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā (20 °C — 25 °C), šļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat ja tā tiek ievietota atpakaļ ledusskapī.

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

Nelietojiet zāles, ja šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai, ja tajā ir redzamas pārslas vai daļiņas.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Libmyris satur**

- Aktīvā viela ir adalimumabs.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai).

### **Libmyris ārējais izskats un iepakojums**

Libmyris 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargu ir pieejams kā sterils 80 mg adalimumaba šķīdums, kas izšķīdināts 0,8 ml šķīdumā.

Libmyris pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur adalimumaba šķīdumu.

Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce, kas iepakota blisterī, kopā ar spirta salveti.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

### **Ražotājs**

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8

79539 Lörrach

Vācija

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 101

Īslande

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

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

### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

### **България**

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 4797878

### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

### **Magyarország**

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

### **Danmark**

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

### **Malta**

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

### **Nederland**

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

### **Norge**

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.**

**Citi informācijas avoti**

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

.



## 7. Lietošanas norādījumi

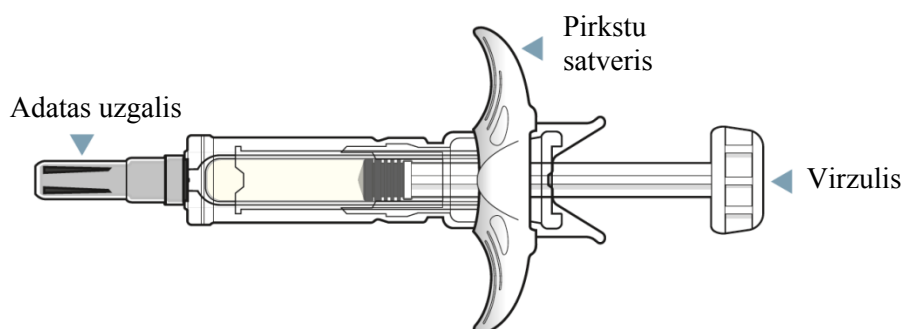
### LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

#### Libmyris (adalimumaba) pilnšļirce

#### 80 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām, subkutānai lietošanai

Pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus

#### Libmyris pilnšļirce



#### Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces injicēšanas

##### Svarīga informācija

- Tikai subkutānām injekcijām.
- **Nelietojiet** šļirci un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu, ja:
  - šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai arī tajā ir pārsļas vai daļiņas;
  - ir beidzies derīguma termiņš;
  - šķidrums ir bijis sasaldēts (pat pēc atkausēšanas) vai atstāts tiešos saules staros;
  - pilnšļirce ir bijusi nomesta vai salauzta.
- Turiet adatas uzgali uzliktu līdz brīdim, kad nepieciešams veikt injekciju. Uzglabājiet Libmyris bērniem nepieejamā vietā.
- Informāciju par Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirces uzglabāšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas 5. punktā.

##### Pirms injicēšanas

Pirms pirmās lietošanas reizes veselības aprūpes speciālistam ir jāparāda, kā lietot Libmyris vienreizējas lietošanas pilnšļirci.

##### **Pašreizējās adalimumaba šļirces izmantošana**

Pat ja iepriekš esat lietojis citas pieejamās adalimumaba šļirces, pirms mēģināt injicēt, lūdzu, pilnībā izlasiet norādījumus, lai saprastu, kā pareizi lietot šo ierīci.

##### **Jautājumi par Libmyris pilnšļirces lietošanu?**

Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

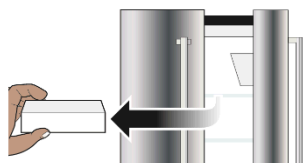
##### Injicēšanas sagatavošana Libmyris pilnšļircei

**1. SOLIS. Izņemiet šļirci no ledusskapja un sasildiet to līdz 20–25 °C temperatūrai 15–30 minūtes**

1.1. Izņemiet Libmyris no ledusskapja (skatīt A. attēlu).

1.2 Pirms injekcijas 15–30 minūtes atstājiet Libmyris 20–25 °C temperatūrā (skatīt B. attēlu).

- **Nenoņemiet** pelēko adatas uzgali, kamēr Libmyris sasniedz 20–25 °C.
- **Nesildiet** Libmyris nekādā citā veidā. Piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir bijis sasaldēts (pat pēc atkausēšanas).



A. attēls



B. attēls

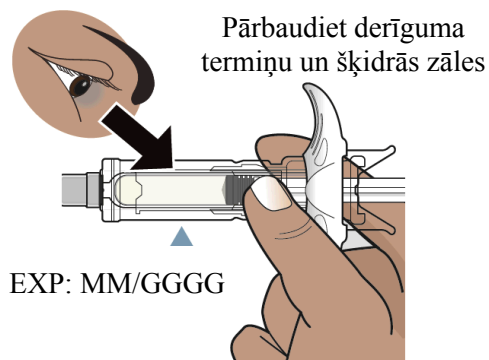
## 2. SOLIS. Pārbaudiet derīguma termiņu un šķidrās zāles

2.1. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces etiķetes (skatīt C. attēlu).

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš (EXP).

2.2. Pārbaudiet šļircē esošās šķidrās zāles, lai pārlicinātos, ka tās ir dzidras un bezkrāsainas (C. attēls).

- **Nelietojiet** šļirci un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu, ja: šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai arī tajā ir pārslas vai daļiņas.



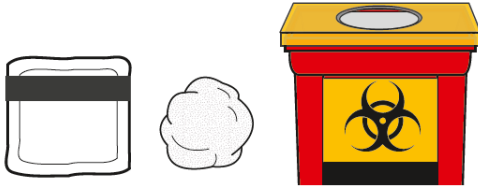
C. attēls

## 3. SOLIS. Savāciet materiālus un nomazgājiet rokas

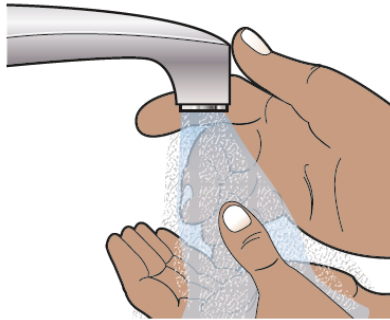
3.1. Uz tīras, horizontālas virsmas nolieciet (skatīt D. attēlu):

- 1 vienreizējas lietošanas pilnšļirci un spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles salveti (nav iekļauts iepakojumā);
- necaurduramu, pret asiem priekšmetiem izturīgu tvertni (nav iekļauta iepakojumā).  
Skatīt 9. soli.

3.2. Nomazgājiet un nosusiniet rokas (skatīt E. attēlu).



D. attēls



E. attēls

### **Libmyris pilnšļirces injicēšana**

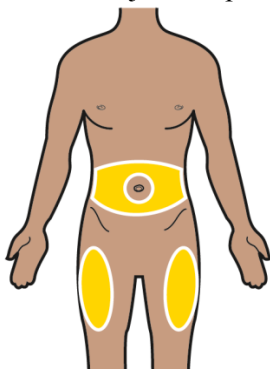
#### **4. SOLIS. Izvēlieties injicijas vietu un notīriet to**

4.1. Izvēlieties injicijas vietu (skatīt F. attēlu):

- augšstilba priekšdaļā vai;
- vēdera sienā (nabas apvidū), vismaz 5 cm no nabas;
- atšķirīgu no Jūsu pēdējās injicijas vietas (vismaz 3 cm no pēdējās injicijas vietas).

4.2. Ar apļveida kustībām notīriet injicijas vietu ar spirta salveti (skatīt G. attēlu).

- Neinjicējiet caur apģērbu.
- Neinjicējiet ādas vietā, kas ir iekaisusi, ar zilumiem, apsārtusi, sacietējusi, sarētojuši, ar strijām vai psoriāzes perēkļiem.



F. attēls



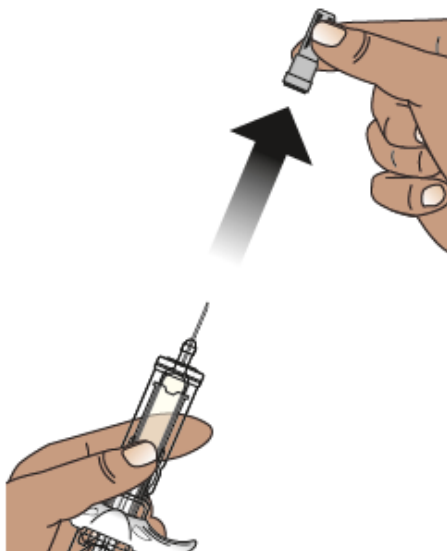
G. attēls

## 5. SOLIS. Noņemiet adatas uzgali

5.1. Turiet pilnšļirci vienā rokā (skatīt H. attēlu).

5.2. Ar otru roku taisnā virzienā uzmanīgi noņemiet adatas uzgali (skatīt H. attēlu).

- Izmetiet adatas uzgali.
- Nelieciet to atpakaļ.
- Nepieskarieties adatai ar pirkstiem un neļaujiet adatai nekam pieskarties.
- Turiet pilnšļirci ar adatu pavērstu uz augšu. Jūs varat redzēt gaisu pilnšļircē. Lēni spiediet virzuli, lai pa adatu izspiestu gaisu.
- Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



H. attēls

## 6. SOLIS. Satveriet šļirci un ādas kroku

6.1. Turiet pilnšļirces korpusu starp vienas rokas īkšķi un rādītājpirkstu, it kā turētu zīmuli (skatīt I. attēlu). Nekādā gadījumā nevelciet atpakaļ virzuli.

6.2. Ar vienu roku viegli satveriet (saspiediet) nofīrītās ādas laukumu injekcijas veikšanai (vēderā vai augšstilbā) (skatīt J. attēlu). Stingri turiet ādu.



I. attēls



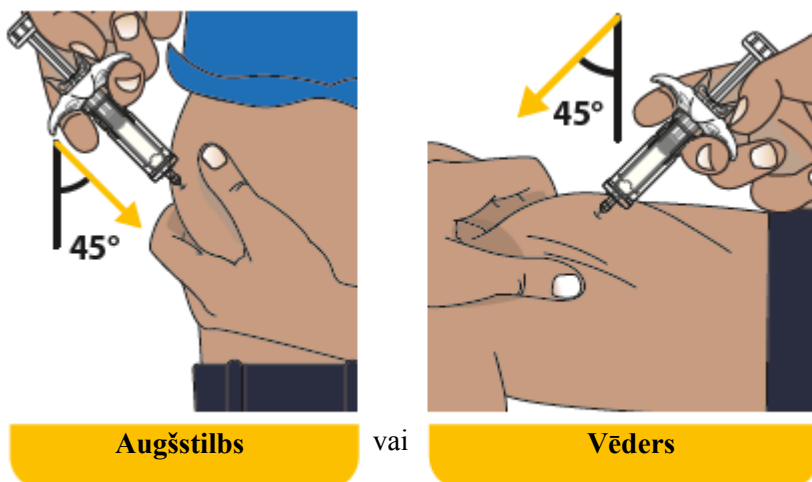
J. attēls

## 7. SOLIS. Injicējiet zāles

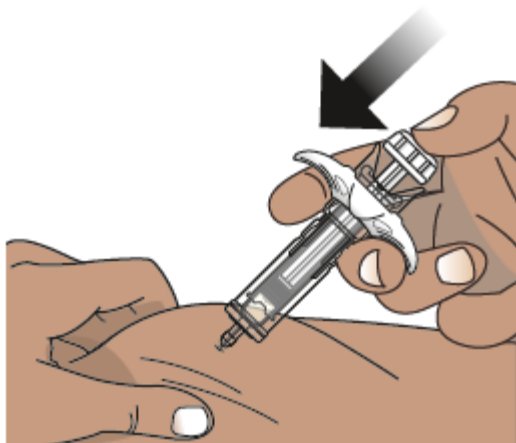
7.1. Ievadiet adatu ādas krokā aptuveni 45 grādu leņķī, izmantojot strauju, šautriņas mešanai līdzīgu kustību (skatīt K. attēlu).

- Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet ādu.

7.2. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, līdz viss šķidrums ir injicēts un pilnšļirce ir tukša (skatīt L. attēlu).



K. attēls



L. attēls

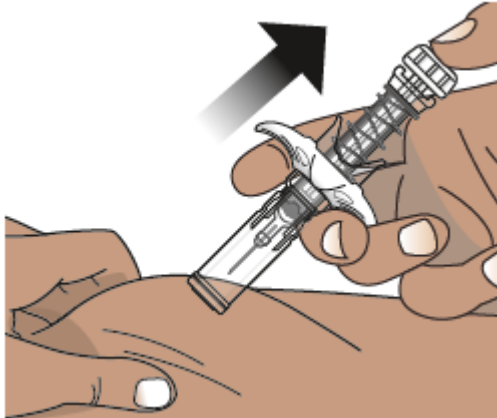
## 8. SOLIS. Ļaujiet pilnšļircei izvilkt adatu no ādas

8.1. Lēnām noņemiet pirkstu no virzuļa. Virzulis pārvietosies uz augšu kopā ar pirkstu un ievilks adatu no injekcijas vietas adatas aizsargā (skatīt M. attēlu).

- Adata netiks ievilkta, kamēr nav injicēts viss šķidrums. Sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja domājat, ka neesat injicējis visu devu.
- Tas ir normāli, ja ap virzuļa stieni redzama atspere pēc adatas ievilkšanas.

8.2. Kad injekcija ir pabeigta, tās vietā pie ādas pielieciet vates tamponu vai marles salveti.

- **Neberzējiet.**
- Viegla asiņošana injekcijas vietā ir normāla parādība.



M. attēls

### **Libmyris pilnšļirces iznīcināšana**

#### **9. SOLIS. Izmetiet izlietoto šļirci asu priekšmetu izmešanas tvertnē**

9.1. Pēc lietošanas nekavējoties ievietojiet izlietotās adatas, šļirces un asos priekšmetus pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertnē (skatīt N. attēlu).

- **Neizmetiet** (nelieciet) izlietotās adatas un šļirces sadzīves atkritumos.

9.2. Adatas uzgali, spirta salveti, vates tamponu vai marles salveti, blisteri un iepakojumu drīkst izmest sadzīves atkritumos.



N. attēls

#### **Papildu informācija par iznīcināšanu**

- Ja Jums nav pret asiem priekšmetiem izturīgas tvertnes, varat izmantot sadzīves atkritumu tvertni, ja:
  - tā ir izgatavota no lielas noslodzes plastmasas;

- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, un asās detaļas nevar izkļūt tai cauri;
- atvērums tai ir augšpusē un tā ir stabila lietošanas laikā;
- ir izturīga pret noplūdēm;
- ir pareizi marķēta, lai brīdinātu par bīstamajiem atkritumiem konteinera iekšpusē.

Ja pret asiem priekšmetiem izturīgā tvertne ir gandrīz pilna, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai pareizi iznīcinātu pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.

**Neizmetiet** pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni sadzīves atkritumos. **Nepārstrādājiet** izlietoto pret asiem priekšmetiem izturīgo tvertni.

Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu palīdzību.