

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ 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

SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.  
SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.  
SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā vienas devas pilnšļircē ir 20 mg adalimumaba (*Adalimumab*) 0,4 ml (50 mg/ml) šķīduma.

### SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*) 0,8 ml (50 mg/ml) šķīduma.

### SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumab*) 0,8 ml (50 mg/ml) šķīduma.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Šķīdums injekcijām.

SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)  
Šķīdums injekcijām.

Dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

SOLYMBIC kombinācijā ar metotreksātu indicēta:

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

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

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

### Juvenīls idiopātisks artrīts

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

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

### Aksiāls spondiloartrīts

#### *Ankilozējošais spondilīts (AS)*

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

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

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

### Psoriātiskais artrīts

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

### Psoriāze

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

### Perēkļainā psoriāze bērniem

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

### Hidradenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC ir indicēta vidēji aktīvi smagas līdz smagas hidradenitis suppurativa (*acne inversa*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz sistēmisko HS standartterapiju.

### Krona slimība

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

## Krona slimība bērniem

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

## Čūlainais kolīts

SOLYMBIC ir indicēta mēreni līdz izteikti aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

## Uveīts

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

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

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

## Devas

### *Reimatoīdais artrīts*

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

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

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

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

### Devas pārtraukšana

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

SOLYMBIC lietošanas atsākšanai pēc 70 dienu vai ilgāka pārtraukuma būtu jāpanāk tikpat nozīmīga klīniskā atbildes reakcija un līdzīgs drošuma profils kā pirms devas pārtraukšanas.

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

Ieteicamā SOLYMBIC deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Par visām augstāk minētajām indikācijām pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu ārstēšanas laikā. Rūpīgi jāpārskata terapijas turpināšana pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

#### *Psoriāze*

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

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

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbilstošas atbildes reakcijas, var būt noderīga dozēšanas biežuma palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc dozēšanas biežuma palielināšanas ir neatbilstoša atbildes reakcija, ir rūpīgi jāpārskata terapijas turpināšanas katru nedēļu ieguvumi un riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja atbilstoša atbildes reakcija ir sasniegta ar dozēšanas biežuma palielināšanu, pēc tam devu var samazināt līdz 40 mg katru otro nedēļu.

#### *Hidradenitis suppurativa*

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

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabojuma, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāpārskata.

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, SOLYMBIC 40 mg katru nedēļu var tikt atsākta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

#### *Krona slimība*

Ieteicamā SOLYMBIC sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, apzinoties, ka sākuma periodā ir augstāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis SOLYMBIC lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, SOLYMBIC var ievadīt atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

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

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga dozēšanas biežuma palielināšana līdz 40 mg SOLYMBIC katru nedēļu.

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

#### *Čūlainais kolīts*

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

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

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, var būt noderīga dozēšanas biežuma palielināšana līdz 40 mg SOLYMBIC katru nedēļu.

Klīniskā atbildes reakcija parasti tiek panākta 2-8 ārstēšanas nedēļās. Terapiju ar SOLYMBIC nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojama atbildes reakcija.

#### *Uveīts*

Ieteicamā SOLYMBIC sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar adalimumabu vienu pašu ir ierobežota. Ārstēšanu ar SOLYMBIC var sākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaikus lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar SOLYMBIC uzsākšanas.

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

#### Gados vecāki cilvēki

Devu nav jāpielāgo.

#### Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

#### Pediātriskā populācija

SOLYMBIC ir pieejama tikai 20 mg un 40 mg pilnšīrcē un 40 mg pildspalvveida pilnšīrcē. SOLYMBIC nav iespējams ievadīt pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešams mazāk nekā pilna 20 mg vai 40 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, jālieto citas adalimumaba zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

#### *Ar entezītu saistīts artrīts*

Ieteicamā SOLYMBIC deva pacientiem ar enterītu saistītu artrītu no 6 gadu vecuma ir 24 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma līdz maksimālajai reizes devai 40 mg adalimumaba), ko ievada katru otro

nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Injekcijas tilpumu izvēlas, pamatojoties uz pacienta auguma garumu un ķermeņa masu (1. tabula).

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar entezītu saistītu artrītu, jaunākiem par 6 gadiem.

**1. tabula. SOLYMBIC deva miligramos (mg) atbilstoši pacienta garumam un ķermeņa masai ar entezītu saistīta artrīta gadījumā**

Garums (cm)	Kopējā ķermeņa masa (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

\* Maksimālā reizes deva ir 40 mg (0,8 ml)

- Nav piemērojams. SOLYMBIC ir pieejams tikai 20 mg un 40 mg pilnšīrcē un 40 mg pildspalvveida pilnšīrcē

*Perēķlainā psoriāze bērniem*

Ieteicamā SOLYMBIC deva ir subkutāni ievadīti 0,8 mg uz katru kg ķermeņa masas (līdz maksimālajai reizes devai 40 mg) katru nedēļu pirmajām divām devām un vēlāk katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

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

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

Pacientiem, kas ir vecāki par 4 gadiem, bet, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 23 kg vai ir starp 29 un 46 kg, šīs zāles nav iespējams dozēt. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Ievadāmā deva tiek izraudzīta, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (2. tabula).

**2. tabula. SOLYMBIC deva miligramos (mg) atbilstoši pacienta ķermeņa masai psoriāzes gadījumā bērniem**

Ķermeņa masa (kg)	Devu psoriāzes gadījumā bērniem
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nav piemērojams. SOLYMBIC ir pieejama tikai 20 mg un 40 mg pilnšīrcē un 40 mg pildspalvveida pilnšīrcē.

## *Krona slimība bērniem*

### *Pediatrikskie pacienti ar Krona slimību un ķermeņa masu < 40 kg*

Ieteicamā SOLYMBIC indukcijas devu shēma pediatrikskiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 40 mg 0. nedēļā un pēc tam 20 mg 2. nedēļā. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 80 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt divu injekciju veidā vienā dienā), 40 mg 2. nedēļā, ņemot vērā, ka, lietojot lielāku indukcijas devu, blakusparādību risks var būt augstāks.

Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Dažiem pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var būt lietderīgi palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg SOLYMBIC katru nedēļu.

### *Pediatrikski pacienti ar Krona slimību un ķermeņa masu ≥ 40 kg*

Ieteicamā SOLYMBIC indukcijas devu shēma pediatrikskiem pacientiem ar smagu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru injekciju veidā vienā dienā vai divu injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), 80 mg 2. nedēļā, ņemot vērā, ka, lietojot lielāku indukcijas devu, blakusparādību risks var būt augstāks.

Pēc indukcijas terapijas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Dažiem pacientiem, kuriem vērojama nepietiekama atbildes reakcija, varētu būt lietderīgi palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg SOLYMBIC katru nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver.

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

### *Hidradenitis suppurativa bērniem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte *hidradenitis suppurativa* ārstēšanai bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

### *Čūlainais kolīts bērniem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

### *Psoriātisks artrīts un aksiāls spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts*

Adalimumaba nav piemērots lietošanai pediatrikskā populācijā šīs indikācijas gadījumā –ankilozējošais spondilīts un psoriātisks artrīts.

### *Uveīts bērniem*

Adalimumaba drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 2 līdz 17 gadiem līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

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

Pacientiem pieejami 40 mg pildspalvveida pilnšļircē un 20 mg un 40 mg pilnšļircēs pilnas 20 mg un 40 mg devas ievadīšanai.



### 4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, tādas kā sepse, un oportunistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumam un sērijas numuram.

#### Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar nopietnām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar SOLYMBIC, tās laikā un pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, ieskaitot tuberkulozi. Adalimumaba eliminācija var ilgt līdz četriem mēnešiem, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

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

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

#### *Nopietnas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, ieskaitot sepsi, bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citu oportunistisku infekciju, piemēram, listeriozes, legionelozes un pneimocistas dēļ.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ietver pneimoniju, pielonefrītu, septisku artrītu un septicēmiju. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

#### *Tuberkuloze*

Ziņots par tuberkulozi, ieskaitot tās reaktivēšanos un jaunu tuberkulozes rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar SOLYMBIC visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīvas vai neaktīvas (latentas) tuberkulozes infekcijas. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t. i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi).

Šo testu veikšana un rezultāti jāieraksta pacienta brīdinājuma kartītē. Zāļu parakstītājiem atgādinām par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

Visos zemāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver terapijas ieguvuma un riska attiecība.

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

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

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms SOLYMBIC lietošanas sākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, neraugoties uz negatīvu tuberkulozes pārbaudes testu, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, bija reaktivētas tuberkulozes gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze attīstījās no jauna.

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

#### *Citas oportūnistiskas infekcijas*

Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, novērotas oportūnistiskas infekcijas, ieskaitot invazīvas sēnīšu infekcijas. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažkārt izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuriem parādās tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar vienlaikus šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un SOLYMBIC lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem diagnoze un empīriskā pretsēnīšu terapija jāveic, konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

#### B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, ieskaitot adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (t.i., pozitīva virsmas antigēna) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar SOLYMBIC jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

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

## Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, ieskaitot adalimumabu, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifēriskās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barré* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Zāļu parakstītājam jāievēro piesardzība, apsverot SOLYMBIC lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesekmīgiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver SOLYMBIC lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms SOLYMBIC lietošanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai izvērtētu 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 nopietnas, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, SOLYMBIC lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

## Sausa dabīgā gumija

Pilnšļirces vai pildspavveida pilnšļirces adatas uzgalis ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## Imūnsupresija

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

## Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi pārstāvēja dažādu ļaundabīgu audzēju daudzveidību un ietvēra retus ļaundabīgus audzējus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, nevar izslēgt.

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

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot SOLYMBIC terapiju šiem 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 SOLYMBIC un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, ieskaitot adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

#### Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, ieskaitot aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, ieskaitot medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, SOLYMBIC lietošanas laikā attīstoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem ir apstiprināta nozīmīga hematoloģiska patoloģija, jāapsver SOLYMBIC terapijas pārtraukšana.

#### Vakcinācija

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

Pediatriem pacientiem pirms SOLYMBIC terapijas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem SOLYMBIC, drīkst vienlaikus vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti SOLYMBIC ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās SOLYMBIC injekcijas mātei grūtniecības laikā.

#### Sastrēguma sirds mazspēja

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kas saņem adalimumabu, ziņots arī par sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumiem. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) SOLYMBIC jālieto uzmanīgi. SOLYMBIC ir kontrindicēta vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar SOLYMBIC jāpārtrauc.

## Autoimūni procesi

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

## Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana

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

Vienlaicīga SOLYMBIC lietošana ar citām bioloģiskām DMARD (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF-antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Ķirurģiskas operācijas

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

## Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga atbildes reakcija uz Krona slimības ārstēšanu var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kam var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

## Gados vecāki pacienti

Nopietnas infekcijas bija biežākas starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kuri jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Dažām no tām bija letāls iznākums. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

## Pediātriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” augstāk.

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

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

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

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

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

##### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu stingri ieteicams izmantot piemērotus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās SOLYMBIC devas.

##### Grūtniecība

Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par adalimumaba lietošanu grūtniecības laikā.

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

TNF $\alpha$  inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālas imūnās atbildes reakcijas. SOLYMBIC lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

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

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai adalimumabs izdalās mātes pienā un uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas.

Tomēr cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās SOLYMBIC devas lietošanas.

##### Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz auglību nav pieejami.

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

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

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, tādi kā SOLYMBIC, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi.

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

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

### Pediatriskā populācija

#### *Blakusparādības pediatriskiem pacientiem*

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

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi un 3. tabulā zemāk sakārtots pēc orgānu sistēmām un pēc biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $no \geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $no \geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $no \geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. OSG ailē pievienotā zvaigznīte (\*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

### **3. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	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> ), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas,

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
		locītavu infekcijas
	Retāk	neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts <sup>1)</sup>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	leikoze <sup>1)</sup>
	Nav zināms	hepatolienāla T šūnu limfoma <sup>1)</sup> , Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) <sup>1)</sup>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	sarkoidoze <sup>1)</sup> , vaskulīts
	Reti	anafilakse <sup>1)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalciēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	galvassāpes
	Bieži	parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	akūti cerebrovaskulāri traucējumi <sup>1)</sup> , trīce, neiropātija
	Reti	multiplā skleroze demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neiīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) <sup>1)</sup>



<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Acu bojājumi	Bieži	redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	reibonis
	Retāk	kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	tahikardija
	Retāk	miokarda infarkts <sup>1)</sup> , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības*	Bieži	astma, aizdusa, klepus
	Retāk	plaušu embolija <sup>1)</sup> , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā <sup>1)</sup>
	Reti	plaušu fibroze <sup>1)</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sikatīvais 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> , autoimūnais hepatīts <sup>1)</sup>
	Nav zināms	aknu mazspēja <sup>1)</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi (tai skaitā eksofoliatīvi izsitumi)
	Bieži	psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) <sup>1)</sup> , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze,

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
		alopēcija <sup>1)</sup> , nieze
	Retāk	svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>erythema multiforme</i> <sup>1)</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1)</sup> , angioedēma <sup>1)</sup> , ādas vaskulīts <sup>1)</sup>
	Nav zināms	dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās <sup>1)</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms <sup>1)</sup>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	erektilā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	sāpes krūtīs, tūska, pireksija <sup>1)</sup>
	Retāk	iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultpavediena DNS antivielas), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
Traumas un saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	dzišanas traucējumi

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

\*\* tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

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

### Hidradenitis suppurativa

Ar adalimumabu ik nedēļu ārstētiem HS pacientiem drošuma profils bija atbilstošs zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

### Uveīts

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

## Atsevišķu blakusparādību apraksts

### *Reakcijas injekcijas vietā*

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

### *Infekcijas*

Pivotālos kontrolētajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju biežums bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts. Lielākā daļa pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja adalimumaba lietošanu.

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

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem, lietojot adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām (ieskaitot letālas infekcijas, kas radās reti), kas ietvēra ziņojumus par tuberkulozi (ieskaitot miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportunistiskām infekcijām (piemēram, diseminētu un ārpusplaušu histoplazmozi, blastomikozi, kokcidiomikozi, pneimocistu, kandidozi, aspergilozi un listeriozi). Lielākā daļa tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un var liecināt par latentas slimības izpausmi.

### *Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi*

249 pediatriskiem pacientiem ar 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi audzēji. Turklāt 192 pediatriskiem pacientiem ar 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriskiem pacientiem ar 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījuma laikā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi netika novēroti ļaundabīgi audzēji.

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

Apvienojot šo pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos adalimumaba pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, ietverot 6427 pacientus un vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadus, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomas un nemelanomas ādas

vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

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

#### *Autoantivielas*

Pacientiem I – V reimatoīdā artrīta pētījumos dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu 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 vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

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

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

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

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

3. fāzes pētījumā ar adalimumabu pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja divu no ķermeņa masai pielāgotu devu balstītas terapijas shēmas pēc indukcijas terapijas, kas bija pielāgota ķermeņa masai līdz 52 terapijas nedēļām efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās  $\geq 3 \times \text{NAR}$  bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi sākumā saņēma imūnsupresantus.

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

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

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

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

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

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

Krona slimības pētījumos pieaugušajiem lielāka ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistītu blakusparādību sastopamība tika novērota, ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinot ar adalimumaba vienu pašu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### **4.9. Pārdozēšana**

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

## **5. FARMAKOĻOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

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

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Reimatoīdais artrīts*

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

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas 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 nemainīgi 10-25 mg katru nedēļu. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

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

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

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

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

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

### ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, apkopoti 4. tabulā.

#### **4. tabula. ACR atbildes reakcijas placebo kontrolētajos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksāts.

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

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

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

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija no adalimumabu plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi (p < 0,001).

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

RA pētījumā V agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 5. tabulu).

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

Atbildes reakcija	MTX n = 257	Adalimumabs n = 274	Adalimumabs/ MTX n = 268	p vērtība <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>	p vērtība <sup>c</sup>
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 no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

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

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

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ( $DAS28 < 2,6$ ) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksāta ( $p < 0,001$ ) un adalimumaba monoterapiju ( $p < 0,001$ ), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesenu diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ( $p = 0,447$ ).

#### Radiogrāfiskā atbildes reakcija

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

Atklātā pagarinātā RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresēšanas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar mSharp skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, to izsakot ar mSharp skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.



**6. tabula. Radiogrāfiskās izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā**

	Placebo / MTX <sup>a</sup>	Adalimumabs / MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo / MTX-adalimumabs / MTX (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>
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS(JSN) <sup>d</sup> punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotreksāts.

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

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

<sup>d</sup> Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 7. tabulu).

**7. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām RA pētījumā V**

	MTX n = 257 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs n = 274 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs / MTX n = 268 (95% ticamības intervāls)	p vērtība <sup>a</sup>	p vērtība <sup>b</sup>	p vērtība <sup>c</sup>
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Atklātā pagarinātā RA pētījumā V vidējā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa pēc 10 gadiem bija 10,8, 9,2 un 3,9 pacientiem, kas sākotnēji tika nejaušināti attiecīgi metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai. Atbilstošā pacientu attiecība bez radiogrāfiski konstatētas progresēšanas bija attiecīgi 31,3%, 23,7% un 36,7%.

### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

RA pētījumā III lielākai daļai pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuriem turpināja ārstēšanu, uzlabošanās saglabājās visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešus). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešus), un šajā laikā uzlabošanās saglabājās.

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

### Ar entezītu saistīts artrīts

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

### Aksiāls spondiloartrīts

#### Ankilozējošais spondilīts (AS)

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

Lielāka AS pētījuma I ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (8. tabula).

**8. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – I pētījumā pazīmju un simptomu samazināšanās**

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

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

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

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

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

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Adalimumaba 40 mg lietošanu reizi divās nedēļās vērtēja vienā randomizētā, 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu, radiogrāfiski nepierādītu aksiālu spondiloartrītu (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] bija 6,4 pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kuriem bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz  $\geq 1$  NPL vai to nepanesība vai kontraindikācijas.

Sākotnēji 33 (18%) pacienti vienlaicīgi tika ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79%) pacienti - ar NPL. Dubultmaskētam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti subkutāni papildu 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumabu reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva radiogrāfiski nepierādīta aksiāla spondiloartrīta pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (9. tabula).

## 9. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā pētījumā *Axial SpA Study*

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

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

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

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

<sup>d</sup> vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Iekaisuma inhibīcija

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

### Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

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

### *Psoriātiskais artrīts*

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

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

**10. tabula. ACR atbildes reakcija placebo kontrolētos psoriātiskā 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/A	N/A
ACR 50				
12. nedēļa	4%	36%***	2%	25%***
24. nedēļa	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	N/A	N/A

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

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

N/A nav piemērojams

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

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

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

84% ar adalimumabu ārstētiem subjektiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai (n = 102), neuzrādīja radiogrāfisku progresiju arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas formas veselības novērtējuma (SF 36). Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136. nedēļai.

### Psoriāze

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

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās  $\geq$  PASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus

19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “vidēji smaga” (53% iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumaba atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem, pēc papildu 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas),

PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ, vai, kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildu 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar mediāno laiku līdz recidīvam („vidēja” vai sliktāka ĀVN samazināšanās) apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas, kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija „skaidras” vai „minimālas” atbildes reakcija uz ĀVN, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Drošuma profils atkārtotas terapijas laikā tika novērots līdzīgs tam, kā pirms atcelšanas.

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

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

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

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas. Pēc tam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 13. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (BSA $\geq$ 10% (60% pacientu) un BSA $<$ 10% un  $\geq$ 5% (40% pacientu)).

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

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26. nedēļa		52. nedēļa
	Ar placebo kontrolgrupu		Ar placebo kontrolgrupu		Nemaskēts
	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un $\geq$ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26. nedēļa		52. nedēļa
	Ar placebo kontrolgrupu		Ar placebo kontrolgrupu		Nemaskēts
	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 80
Procentuālā kopējā roku nagu NPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p<0,001, Adalimumabs, salīdzinot ar placebo					

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

#### Perēklainā psoriāze bērniem

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

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

#### 14. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg kon N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais <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, salīdzinot ar MTX.

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

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

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

#### Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos un atklāta pētījuma turpinājumā tika vērtēta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu hidradenitis suppurativa (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontrindikācija vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmiskās antibiotikas ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti, kuriem bija II vai III Hurley stadijas saslimšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma mezgliem.



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

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

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija tiesīgi iekļauties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Adalimumabu saņēmušajā populācijā vidējais tā lietošanas ilgums bija 762 dienas. Visā triju pētījumu laikā pacienti katru dienu veica ārēju antiseptisku apstrādi.

#### Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanās un abscesu pasliktināšanās novēršana un fistulu nosusināšana tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildi (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšanās un abscesa un fistulu nosusināšanas skaita palielināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, kopumā vismaz par 50%). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk no 11 punktu skalas.

Nozīmīgi lielāks pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. 12. nedēļā HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam pacientu skaitam bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 15. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi pazeminājās slimības uzliesmojuma risks.

**15. 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 atbilde ( <i>HiSCR</i> ) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% ādas sāpju samazināšanās <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

\* P < 0,05, \*\*\*P < 0,001, adalimumabu, salīdzinot ar placebo.

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

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

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

Pēc 12 nedēļām salīdzinot ar sākotnējo stāvokli tika novērots lielāks uzlabojums ar ādas veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitātē, mērot to pēc dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*; pētījumos HS-I un HS-II), salīdzinot ar placebo grupu, globālā pacientu apmierinātībā ar medikamentozo ārstēšanu, izmantojot anketu par apmierinātību ar ārstēšanas zālēm (*Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM)*; pētījumos HS-I un HS-II), un fiziskā veselībā, izmantojot fizikālās komponentes kopējā punktu skaita rādītāju SF-36 (pētījums HS-I).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem kuriem dozēšanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 16. tabulu).

**16. tabula. Pacientu īpatsvars<sup>a</sup>, kas sasniedza *HiSCR*<sup>b</sup> 24. un 36. nedēļā, mainot ārstēšanu 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> Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

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

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

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

*Krona slimība*

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

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

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

CD pētījumā I un CD pētījumā II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 17. tabulā.

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

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

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

\*p < 0,001

\*\*p < 0,01

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

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

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

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

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

\* p < 0,001 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 balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

### Dzīves kvalitāte

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

### *Krona slimība bērniem*

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

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

4. nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, pamatojoties uz viņu ķermeņa masu saņemot vai nu mazas devas vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 19. tabulā.

### **19. tabula. Balstterapijas shēma**

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg kon	20 mg kon
≥ 40 kg	20 mg kon	40 mg kon

### Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskās remisijas un klīniskās atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) rādītājs parādīts 20. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītājs parādīts 21. tabulā.

### **20. tabula. Pediatrikās KS pētījums: PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija**

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

\*p vērtība standarta devas salīdzinājumam ar mazu devu

**21. tabula. Pediātriskais KS pētījums par kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanu un fistulas remisiju**

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

<sup>1</sup> Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu

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

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

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

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

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

#### *Čūlainais kolīts*

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

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

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

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

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 22. tabulā.

**22. tabula. Klīniskā atbilde, remisija un gļotādas atveseļošanās UC-II pētījumā (procentuālais pacientu īpatsvars)**

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

Klīniskā remisija ir Meijo indekss  $\leq$  2 bez apakšrezultāta  $>$  1.

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

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

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

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

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

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

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

#### Hospitalizāciju skaits

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

#### Dzīves kvalitāte

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

#### Uveīts

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

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10-60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta

prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

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

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

#### Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 23. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

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

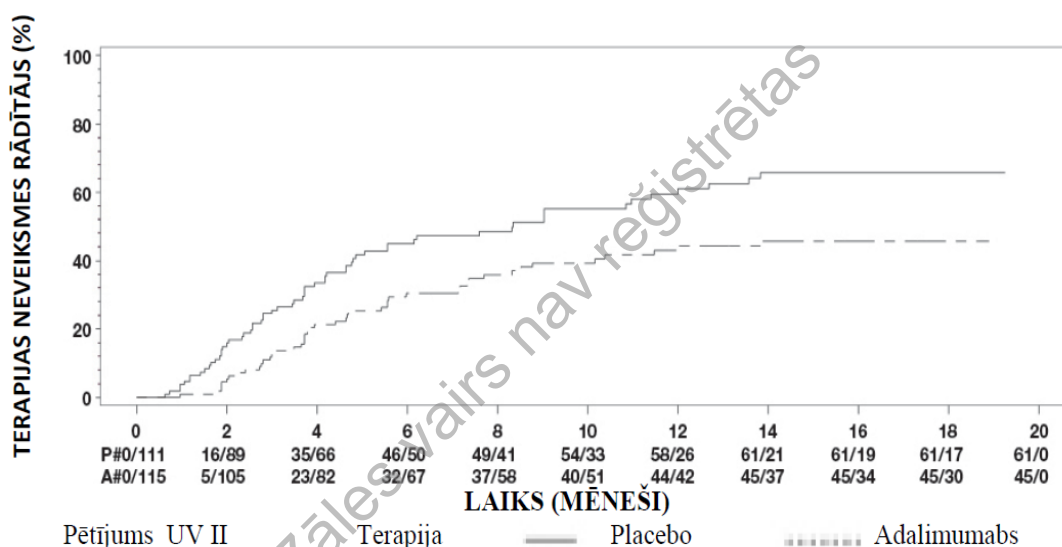
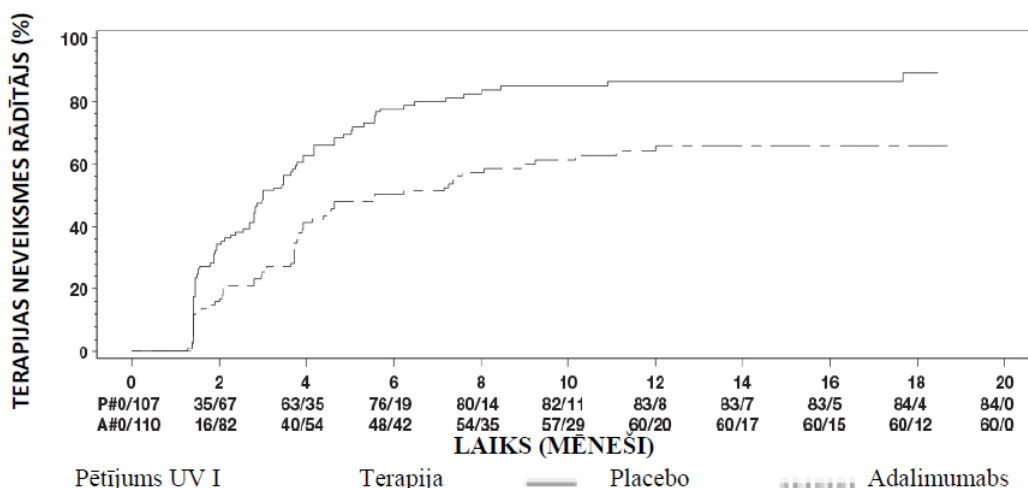
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

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

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

<sup>c</sup> NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riska personu.

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



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

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

No 417 personām, kas tika iekļautas pētījumā UV I un UV II nekontrolētajos ilgstošajos pagarinājumos, 46 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas, vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 371 atlikušā pacienta 276 vērtējamie pacienti saņēma 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 222 pacientiem (80,4%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe  $\leq 0,5+$ , VH pakāpe  $\leq 0,5+$ ), vienlaikus lietojot  $\leq 7,5$  mg steroīdu dienas devas, un 184 pacientiem (66,7%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,4% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par  $< 5$  zīmēm). No pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 11% pacientu tas notika nevēlamo notikumu dēļ, un 5% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.



## Dzīves kvalitāte

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

## Imūngenitāte

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

## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt adalimumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar čūlaino kolītu un neinfekciozo uveītu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, ir 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums ( $V_{ss}$ ) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumsā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31-96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8-9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

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

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

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

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

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

Pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS (CD) atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg kon), vai mazu devu (20/10 mg kon) balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. 4. nedēļā sasniegtā vidējā ( $\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija 15,7 $\pm$ 6,6 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq$  40 kg (160/80 mg) un 10,6 $\pm$ 6,1 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

### Eliminācija

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

### Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

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

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

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

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

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt SOLYMBIC ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāsaņem no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 14 dienu laikā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

#### SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml šķīdums pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (brombutilkaučuks) un nerūsējošā tērauda adatu ar adatas aizsargu (termoplastisks elastomērs). Pilnšļirces adatas uzgalis izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojumi pa vienai pilnšļircei.

#### SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,8 ml šķīdums pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (brombutilkaučuks) un nerūsējošā tērauda adatu ar adatas aizsargu (termoplastisks elastomērs). Pilnšļirces adatas uzgalis izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojumi pa vienai, divām, četrām un sešām pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,8 ml šķīdums pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pilnšļirci (I klases stikls). Pildspalva ir vienreizējas lietošanas, rokā turama mehāniska injicēšanas ierīce. Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojumi pa vienai, divām, četrām un sešām pildspalvveida pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sīkāki norādījumi par lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/16/1163/001 – 1 iepakojums

SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/16/1163/002 – 1 iepakojums

EU/1/16/1163/003 – 2 iepakojumi

EU/1/16/1163/004 – 4 iepakojumi

EU/1/16/1163/005 – 6 iepakojumi

SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/16/1163/006 – 1 iepakojums

EU/1/16/1163/007 – 2 iepakojumi

EU/1/16/1163/008 – 4 iepakojumi

EU/1/16/1163/009 – 6 iepakojumi

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

Reģistrācijas datums: 2017. gada 22. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California  
91320  
ASV

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nīderlande

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire, Co Dublin  
Īrija

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Beļģija

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Solymbic laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Solymbic tiek pārdots, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu parakstīt Solymbic, tiek nodrošināti ar šādu izglītojošo materiālu komplektu:

- ārsta izglītojošie materiāli;
- pacienta informācijas komplekts.

**Ārsta izglītojošiem materiāliem** jāsaturs:

- zāļu apraksts;
- vadlīnijas veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

**Vadlīnijām veselības aprūpes speciālistiem** jāsaturs šādi galvenie elementi:

- būtiska informācija par drošumu attiecībā uz nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām; sastrēguma sirds mazspēju; demielinizējošām slimībām; ļaundabīgiem audzējiem, kam jāveic papildu riska mazināšanas pasākumi (piemēram, blakusparādību nopietnība, smagums, biežums, sāksšanās laiks, atgriezeniskums, ja piemērojams).

**Pacienta brīdinājuma kartītei** jāsaturs šāda galvenā informācija:

- brīdinājums par to, ka pacients lieto Solymbic, veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kas pacientu ārstē jebkurā laikā, ieskaitot stāvokļus kam nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība;
- ka ārstēšana ar Solymbic var paaugstināt nopietnu infekciju, sepses, tuberkulozes un oportunistisku infekciju; sastrēguma sirds mazspējas; demielinizējošas slimības; ļaundabīgu audzēju riskus;
- pazīmes un simptomi saistībā ar drošības apsvērumiem un kad meklēt VAS palīdzību;
- zāļu parakstītāja kontaktinformācija.

**Pacienta informācijas komplektam** jāsaturs:

- lietošanas instrukcija.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas



**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE PILNŠĪRCEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
adalimumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā pilnšīrcē ir 20 mg adalimumaba 0,4 ml šķīduma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.  
1 pilnšīrcē.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Satur lateksu, pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Nekratīt.  
Uzglabāt oriģinālā 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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1163/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

SOLYMBIC 20 mg šļirce

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**ETIĶETE PILNŠLIRCEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

SOLYMBIC 20 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,4 ml

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE PILNŠĪRCEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
adalimumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā pilnšīrcē ir 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 pilnšīrcē.

2 pilnšīrcēs.

4 pilnšīrcēs.

6 pilnšīrcēs.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Satur lateksu, pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Nekratīt.  
Uzglabāt oriģinālā 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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1163/002 1 iepakojums  
EU/1/16/1163/003 2 iepakojumi  
EU/1/16/1163/004 4 iepakojumi  
EU/1/16/1163/005 6 iepakojumi

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

SOLYMBIC 40 mg šļirce

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**ETIĶETE PILNŠĻIRCEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

SOLYMBIC 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,8 ml

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē  
adalimumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā pildspalvveida pilnšīrcē ir 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

- 1 SureClick pildspalvveida pilnšīrce.
- 2 SureClick pildspalvveida pilnšīrces.
- 4 SureClick pildspalvveida pilnšīrces.
- 6 SureClick pildspalvveida pilnšīrces.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Satur lateksu, pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Nekratīt.  
Uzglabāt oriģinālā 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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1163/006 1 iepakojums  
EU/1/16/1163/007 2 iepakojumi  
EU/1/16/1163/008 4 iepakojumi  
EU/1/16/1163/009 6 iepakojumi

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

SOLYMBIC 40 mg pildspalvveida šļirce

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

SOLYMBIC 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,8 ml

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### SOLYMBIC 20 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē adalimumab

▼ 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.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms SOLYMBIC lietošanas un ārstēšanās laikā ar SOLYMBIC. Glabājiet pie sevis šo Pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir SOLYMBIC un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SOLYMBIC lietošanas
3. Kā lietot SOLYMBIC
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SOLYMBIC
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir SOLYMBIC un kādam nolūkam to lieto**

SOLYMBIC satur aktīvo vielu adalimumabu – selektīvu imunitāti nomācošu līdzekli.

SOLYMBIC ir paredzēta reimatoīdā artrīta, ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai no 6 līdz 17 gadus veciem bērniem, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātiskā artrīta, psoriāzes, *hidradenitis suppurativa*, psoriāzes bērniem (pacientiem ar ķermeņa masu 23-28 kg vai 47 kg un lielāku), Krona slimības pieaugušajiem un bērniem, čūlainā kolīta un acs mugurējās daļas neinfekcioza uveīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonāla antivielas, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām.

Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF $\alpha$ ), kas tādu iekaisīgu slimību kā reimatoīdā artrīta, ar entezītu saistīta artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātiskā artrīta, psoriāzes, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimības, čūlainā kolīta un acs mugurējās daļas neinfekcioza uveīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var parakstīt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks dota SOLYMBIC, lai ārstētu reimatoīdo artrītu.

SOLYMBIC var lietot arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, ja iepriekš nav saņemta ārstēšana ar metotreksātu.

SOLYMBIC palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uz labo locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti SOLYMBIC lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots, SOLYMBIC var lietot vienu pašu.

#### Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu bērniem un pusaudžiem 6-17 gadu vecumā. Vispirms Jums dos citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai, Jums dos SOLYMBIC.

#### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu pieaugušajiem ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

#### Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. SOLYMBIC palēnina slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojājuma attīstību un uzlabo fiziskās funkcijas.

#### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Uzskata, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. SOLYMBIC arī lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 23-28 kg vai 47 kg un lielāku, kuriem lokāla terapija un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

#### Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (mezgli) un abscesi (augoņi), kas izdala strutas.

Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajos apvidos var rasties arī rētas.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem. SOLYMBIC var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu, un sāpes, kas bieži ir saistītas ar slimību.

### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisīga slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

### Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

### Acs mugurējās daļas neinfekciозs uveīts

Neinfekciозs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. SOLYMBIC lieto neinfekciозa uveīta ar iekaisumu acs mugurējā daļā ārstēšanai pieaugušajiem. Šis iekaisums pasliktina redzi un/vai rada plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). SOLYMBIC darbojas, samazinot šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms SOLYMBIC lietošanas**

### **Nelietojiet SOLYMBIC šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms SOLYMBIC lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet SOLYMBIC un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas;
- ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar ārstu pirms SOLYMBIC lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, konsultējieties ar ārstu;



- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar SOLYMBIC. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un sepse, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstama. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt SOLYMBIC lietošanu;
- tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem, ārsts pirms ārstēšanas ar SOLYMBIC pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam;
- informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas;
- informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.
- informējiet ārstu, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Ārstam ir jāveic Jums HBV tests. SOLYMBIC var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama;
- ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, SOLYMBIC lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgs pret infekcijām. SOLYMBIC laikā Jums un ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi, ir svarīgi par to pastāstīt ārstam;
- ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat SOLYMBIC. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt SOLYMBIC lietošanu;
- ja Jums ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība kā multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot SOLYMBIC. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā;
- noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar SOLYMBIC. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemšanas jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar SOLYMBIC, ja iespējams, jānodrošina visas imunizācijas veikšana saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ja Jūs esat saņēmusi SOLYMBIC grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi SOLYMBIC, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna;
- ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar SOLYMBIC, ārstam rūpīgi jākontrolē Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu;

- dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu,
- bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF-blokatorus, ir bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt augstāks vidējais risks saslimt ar limfomu (noteikta veida vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes). Ja lietojat SOLYMBIC, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, tika novērota specifiska un smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar SOLYMBIC Turklāt pacientiem, kuri lieto adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to savam ārstam;
- ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, nevis limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Pilnšļirces adatas uzgalis ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam jāieraksta Jums iedoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs Jūsu slimības vesturē. Jūs arī varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja šī informācija no Jums tiktu prasīta nākotnē.

### **Bērni un pusaudži**

- Vakcinācija: ja iespējams, bērniem pirms SOLYMBIC lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nelietojiet 20 mg vai 40 mg pilnšļirci, ja ieteiktas citas devas, nevis 20 mg vai 40 mg.

### **Citas zāles un SOLYMBIC**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

SOLYMBIC var lietot kopā ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem.

SOLYMBIC nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu – anakinru vai abataceptu. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, jautāiet ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

SOLYMBIC ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ SOLYMBIC lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības, un jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi SOLYMBIC lietošanas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās terapijas ar SOLYMBIC. Ja Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai SOLYMBIC izdalās mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, SOLYMBIC terapijas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās terapijas ar SOLYMBIC ieteicams pārtraukt bērna barošanu ar krūti. Ja Jūs esat saņēmusi SOLYMBIC grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju), ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi SOLYMBIC.

Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

SOLYMBIC var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc SOLYMBIC lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

### **SOLYMBIC satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **3. Kā lietot SOLYMBIC**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

SOLYMBIC injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir 40 mg katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietota SOLYMBIC. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, SOLYMBIC var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu ar SOLYMBIC, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg katru nedēļu.

Bērni, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Ieteicamā SOLYMBIC deva 6-17 gadus veciem pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, atkarīga no bērna auguma garuma un ķermeņa masas. Jūsu bērna ārsts pateiks pareizo devu, kas jālieto.

Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt SOLYMBIC tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai ārsts var palielināt devu biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

Bērni vai pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

Ieteicamā SOLYMBIC deva 4 - 17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir atkarīga no Jūsu bērna ķermeņa masas. SOLYMBIC drīkst lietot tikai pacientiem ar ķermeņa masu vai nu 23 -28 kg, vai 47 kg un lielāku. Jūsu bērna ārsts Jums pateiks pareizo devu, kas jālieto.

### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu. Ārstēšanas laikā Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

### Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Bērni vai pusaudži ar Krona slimību

#### Bērni vai pusaudži, kuri sver mazāk par 40 kg

Parastā devu lietošanas shēma ir 40 mg vispirms un pēc tam 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas 1 dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

#### Bērni vai pusaudži, kuri sver 40 kg vai vairāk

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg sākumā, kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas 1 dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā 2 dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā SOLYMBIC deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākumā (devu var ievadīt kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg divas nedēļas vēlāk, tad 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākotnējā deva ir 80 mg, turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Jums jāturpina injicēt SOLYMBIC tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā SOLYMBIC lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. SOLYMBIC var lietot arī vienu pašu.

### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

SOLYMBIC ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

### **Ja esat lietojis SOLYMBIC vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis SOLYMBIC biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, Jums jāsažinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.

### **Ja esat aizmirsis lietot SOLYMBIC**

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet to uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

### **Ja pārtraucat lietot SOLYMBIC**

Lēmums par SOLYMBIC lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās SOLYMBIC injekcijas.

### **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:**

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

### **Konsultējieties ar savu ārstu pēc iespējas ātrāk, ja Jums ir:**

- infekcijas pazīmes – drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētie simptomi var būt zemāk minēto blakusparādību pazīmes, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

### **Ļoti biežas blakusparādības** (var skart 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;
- vēdera sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- skeleta un muskuļu sāpes.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo;
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma;
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska;
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazinās organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce;
- neiropātija;
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu vai potīšu pietūkumu;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);

- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs.

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

**Nav zināmi** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- aknu mazspēja.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt SOLYMBIC

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kasītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



Atsevišķu SOLYMBIC pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā maksimāli līdz 25°C ne ilgāk kā 14 dienas. Pilnšļirce jāšļirce no gaismas un jāizmet, ja nav izlietota 14 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko SOLYMBIC satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba 0,4 ml šķīduma vai 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

### SOLYMBIC ārējais izskats un iepakojums

SOLYMBIC ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

Katrā iepakojumā ir 1 vienreizējas lietošanas 20 mg pilnšļirce (ar dzeltenu virzuļa kātu).

Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 vienreizējas lietošanas 40 mg pilnšļirces (ar zilu virzuļa kātu).

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nīderlande

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nīderlande

### Ražotājs

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Īrija

### Ražotājs

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**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>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas norādījumi  
 SOLYMBIC vienreizējas lietošanas pilnšļirce  
 Subkutānai lietošanai

**Informācija par sastāvdaļām**

<b>Pirms lietošanas</b>		<b>Pēc lietošanas</b>	
Virzuļa kāts		Virzuļa kāts pēc izmantošanas	
Pirksu balsti		Pirksu balsti	
Etiķete un derīguma termiņš		Etiķete un derīguma termiņš	
Šļirces cilindrs		Šļirces cilindrs pēc izmantošanas	
Zāles		Izmantota adata	
Adatas uzgalis savā vietā		Adatas uzgalis atdalīts	
<p><b>Svarīgi!</b> Adata ir iekšpusē</p>			

## Svarīgi

**Pirms lietojat SOLYMBIC pilnšļirci, izlasiet šo svarīgo informāciju.**

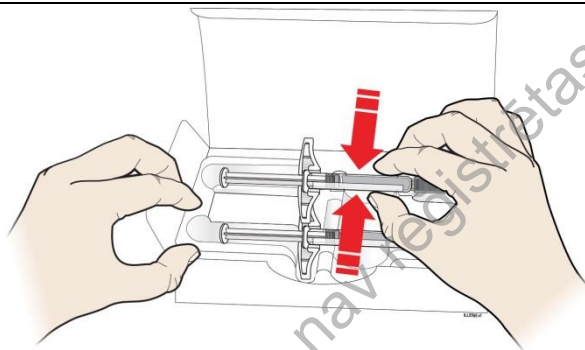
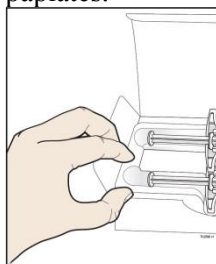
### Lietojot SOLYMBIC pilnšļirci:

- ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu pats sev veikt injekciju, ja vien veselības aprūpes speciālists Jūs nav apmācījis.
- **Nelietojiet** SOLYMBIC pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Kāda daļa no SOLYMBIC pilnšļirces var būt saplīsumi, pat ja Jūs plīsumu nevarat saredzēt. Izmantojiet jaunu SOLYMBIC pilnšļirci.
- SOLYMBIC pilnšļirces adatas uzgali ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas, kas satur lateksu. Informējiet veselības aprūpes speciālistu, ja Jums ir alerģija pret lateksu.

## 1. solis. Sagatavojiet

- A.** Izņemiet no iepakojuma sev nepieciešamo SOLYMBIC pilnšļircu skaitu.

Satveriet pilnšļirces cilindru, lai to izņemtu no paplātes.



Uzlieciet pirkstu vai īkšķi uz paplātes malas, lai droši izņemtu šļirci.

**Satveriet šeit**

Ielieciet oriģinālo iepakojumu ar neizmantotajām šļircēm atpakaļ ledusskapī.

Drošības apsvērumu dēļ:

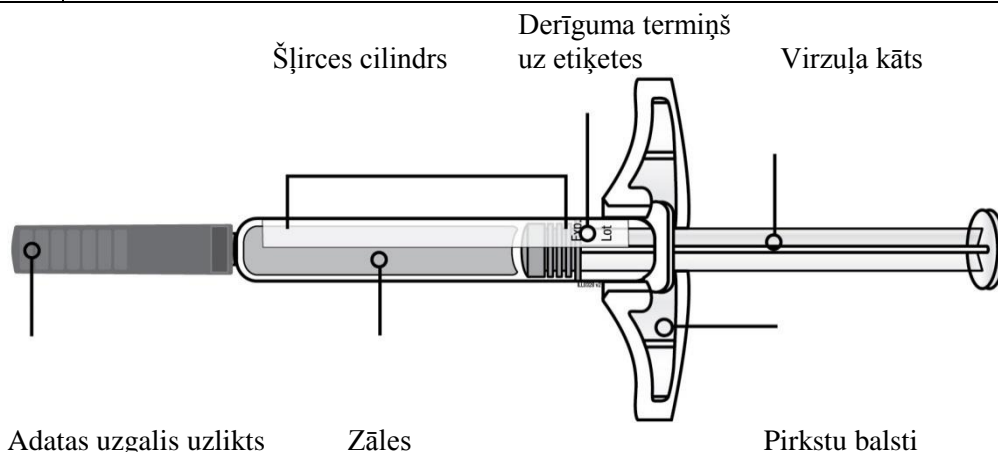
- **nesatveriet** virzuļa kātu;
- **nesatveriet** adatas uzgali;
- **neņemiet** adatas uzgali, kamēr neesat gatavs injicēt;
- **neņemiet** pirkstu balstus. Tie ir šļirces daļa.

Patīkamākai injekcijai pirms injicēšanas atstājiet šļirci istabas temperatūrā **15 - 30** minūtes.

- **Nelieciet** šļirci atpakaļ ledusskapī, kad tā sasilusi līdz istabas temperatūrai.
- **Nemēģiniet** sasildīt šļirci, izmantojot tādu siltuma avotu kā karsts ūdens vai mikroviļņu krāsns.
- **Neatstājiet** šļirci tiešā saules gaismā.
- **Nekratiet** šļirci.

**Svarīgi!** Vienmēr turiet pilnšļirci aiz šļirces cilindra.

**B.** Pārbaudiet SOLYMBIC pilnšļirci.



**Vienmēr turiet šļirci aiz šļirces cilindra.**

**Pārliecinieties, ka zāles šļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai iedzeltenas.**

- **Nelietojiet** šļirci, ja:
  - zāles ir duļķainas vai mainījušas krāsu, vai satur pārslas vai daļiņas;
  - kāda daļa izrādās ieplaisājusi vai salauzta;
  - nav adatas uzgaļa vai tas nav droši piestiprināts;
  - pagājis uz etiķetes uzdrukātais derīguma termiņš.

Visos gadījumos lietojiet jaunu šļirci.

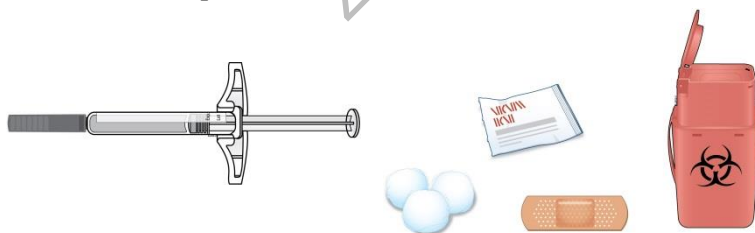
**C.** Sameklējiet visus injekcijai(-ām) vajadzīgos materiālus.

Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

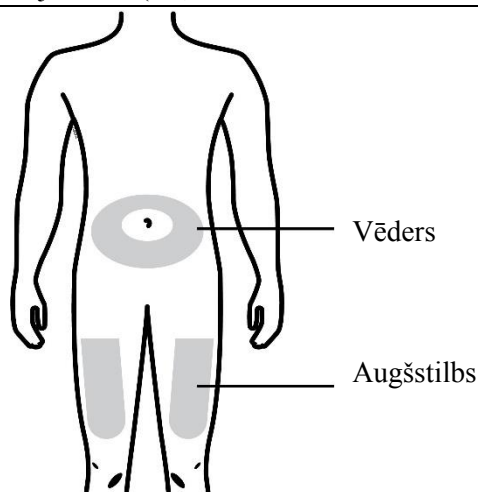
Uz tīras, labi apgaismotas darba virsmas novietojiet jaunu pilnšļirci.

Jums būs nepieciešami arī šie papildu priekšmeti, jo tie nav iekļauti kastītē:

- spirta salvetes;
- vates tampons vai marles plāksnīte;
- plāksteris;
- tvertne asu priekšmetu izmešanai.



**D.** Sagatavojiet un notīriet injekcijas vietu(-as).



**Jūs varat izmantot:**

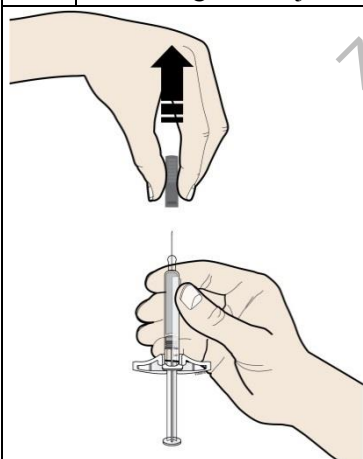
- augšstilbu;
- vēderu, izņemot 5 centimetrus (2 collas) ap nabu.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.

- **Nepieskarieties** atkal šai zonai pirms injekcijas.
- Ja vēlaties izmantot to pašu injekcijas vietu, pārliecinieties, ka tas nav tas pats punkts injekcijas vietā, kas tika izmantots iepriekšējai injekcijai.
  - **Neinjicējiet** vietās, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Izvairieties no injicēšanas vietās, kur ir rētu vai striju zīmes.
- Ja Jums ir psoriāze, jāizvairās no injicēšanas tieši izvirzītā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas vietā vai bojājumā.

## 2. solis. Sagatavojieties

**E.** Kad esat gatavs injicēt, noņemiet adatas uzgali, velkot taisnā virzienā un prom no sava ķermeņa.

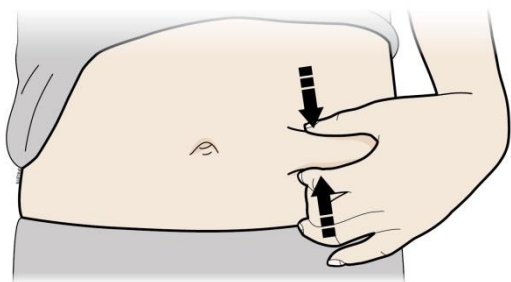


Uz adatas gala var redzēt šķidruma pilienu, tas ir normāli.

- **Negrieziet un nelokiet** adatas uzgali.
- **Nelieciet** adatas uzgali atpakaļ uz šļirces.
- **Nenoņemiet** adatas uzgali no šļirces, kamēr neesat gatavs injicēt.

**Svarīgi!** Izmetiet adatas uzgali sagādātajā tvertnē asu priekšmetu izmešanai.

**F.** Saspiediet injekcijas vietu, lai izveidotu stingru virsmu.

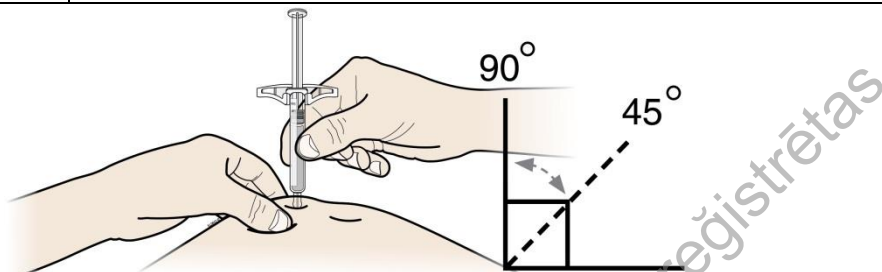


Cieši saspiediet ādu starp īkšķi un pirkstiem, izveidojot apmēram 5 centimetrus (2 collas) platu laukumu.

**Svarīgi!** Injekcijas laikā turiet ādu saspiestu.

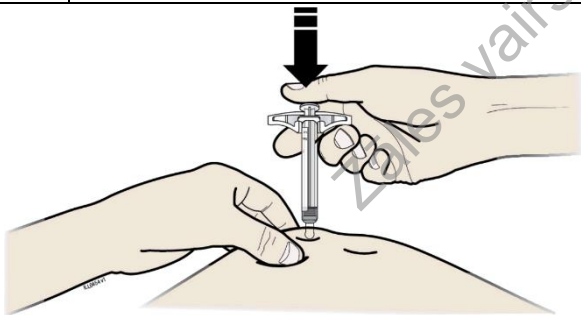
### 3. solis. Injicējiet

**G.** Turiet ādu saspiestu. Noņemot adatas uzgali, ievadiet šļirci ādā 45° līdz 90° leņķī.

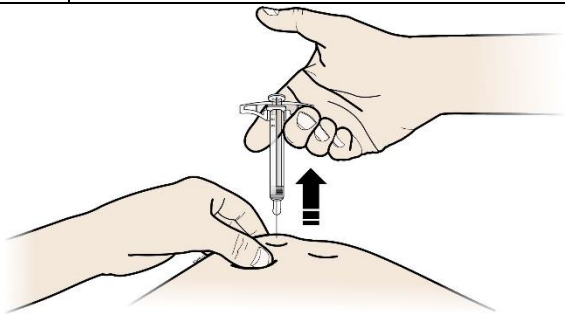


**Nelieciet** pirkstu uz virzuļa kātu, iedurot adatu.

**H.** Ar lēnu un pastāvīgu spiedienu spiediet virzuļa kātu uz leju, līdz tas apstājas.



**I.** Kad tas izdarīts, atlaidiet īkšķi un uzmanīgi izvelciet šļirci no ādas.





#### 4. solis. Pabeidziet

**J.** Izmetiet izlietoto šļirci un adatas uzgali.



- **Nelietojiet** atkārtoti izmantoto šļirci.
- **Nelietojiet** izmantotajā šļircē palikušās zāles.
- Izmetiet SOLYMBIC šļirci tvertnē asu priekšmetu izmešanai nekavējoties pēc lietošanas. **Neizmetiet** (neiznīciniet) šļirci sadzīves atkritumos.
- Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par pareizu iznīcināšanu. Var būt vietējas vadlīnijas iznīcināšanai.
- **Nepārstrādājiet** šļirci vai tvertni asu priekšmetu izmešanai un neizmetiet tos sadzīves atkritumos.

**Svarīgi!** Vienmēr turiet tvertni asu priekšmetu izmešanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**K.** Pārbaudiet injekcijas vietu.

Ja tur ir asinis, piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marles plāksnīti. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, izmantojiet plāksteri.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### SOLYMBIC 40 mg šķīdums injekcijām pildspavveida pilnšļircē adalimumab

▼ 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.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms SOLYMBIC lietošanas un ārstēšanās laikā ar SOLYMBIC. Glabājiet pie sevis šo Pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir SOLYMBIC un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SOLYMBIC lietošanas
3. Kā lietot SOLYMBIC
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SOLYMBIC
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir SOLYMBIC un kādam nolūkam to lieto**

SOLYMBIC satur aktīvo vielu adalimumabu – selektīvu imunitāti nomācošu līdzekli.

SOLYMBIC ir paredzēta reimatoīdā artrīta, ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai no 6 līdz 17 gadus veciem bērniem, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātiskā artrīta, psoriāzes, *hidradenitis suppurativa*, psoriāzes bērniem (pacientiem ar ķermeņa masu 23-28 kg vai 47 kg un lielāku), Krona slimības pieaugušajiem un bērniem, čūlainā kolīta un acs mugurējās daļas neinfekcioza uveīta ārstēšanai. Tās ir zāles, kas mazina šo slimību iekaisuma procesu. Aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonāla antivielas, ko izstrādā šūnu kultūrā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un saistās ar citām īpašām olbaltumvielām.

Adalimumabs saistās pie specifiskas olbaltumvielas (audzēja nekrozes faktora jeb TNF $\alpha$ ), kas tādu iekaisīgu slimību kā reimatoīdā artrīta, ar entezītu saistīta artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondiloartrīta bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātiskā artrīta, psoriāzes, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimības, čūlainā kolīta un acs mugurējās daļas neinfekcioza uveīta gadījumā ir palielinātā daudzumā.

#### Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var parakstīt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks dota SOLYMBIC, lai ārstētu reimatoīdo artrītu.

SOLYMBIC var lietot arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, ja iepriekš nav saņemta ārstēšana ar metotreksātu.

SOLYMBIC palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti SOLYMBIC lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts nosaka, ka metotreksāts nav piemērots, SOLYMBIC var lietot vienu pašu.

#### Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6-17 gadu vecumā. Vispirms Jums dos citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai Jums dos SOLYMBIC.

#### Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir iekaisīga mugurkaula slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu pieaugušajiem ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

#### Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. SOLYMBIC palēnina slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojājuma attīstību un uzlabo fiziskās funkcijas.

#### Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Uzskata, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu vidēji smagu un smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. SOLYMBIC arī lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 23-28 kg vai 47 kg un lielāku, kuriem lokāla terapija un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

#### Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (mezgli) un abscesi (augoņi), kas izdala strutas. Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajos apvidos var rasties arī rētas.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem. SOLYMBIC var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu, un sāpes, kas bieži ir saistītas ar slimību.

### Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisīga slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

### Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība.

SOLYMBIC lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos SOLYMBIC, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

### Acs mugurējās daļas neinfekciозs uveīts

Neinfekciозs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. SOLYMBIC lieto neinfekciозa uveīta ar iekaisumu acs mugurējā daļā ārstēšanai pieaugušajiem. Šis iekaisums pasliktina redzi un/vai rada plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). SOLYMBIC darbojas, samazinot šo iekaisumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms SOLYMBIC lietošanas**

### **Nelietojiet SOLYMBIC šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms SOLYMBIC lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet SOLYMBIC un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas;
- ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar ārstu pirms SOLYMBIC lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar SOLYMBIC. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un sepse, kas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstama. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt SOLYMBIC lietošanu;

- tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem, ārsts pirms ārstēšanas ar SOLYMBIC pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un atbilstošus sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.
- informējiet ārstu, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas;
- informējiet ārstu, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku;
- informējiet ārstu, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Ārstam ir jāveic Jums HBV tests. SOLYMBIC var izraisīt HBV reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var būt dzīvībai bīstama;
- ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, SOLYMBIC lietošanas laikā Jūs varat būt uzņēmīgs pret infekcijām. SOLYMBIC laikā Jums un ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi, ir svarīgi par to pastāstīt ārstam;
- ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat SOLYMBIC. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt SOLYMBIC lietošanu;
- ja Jums ir vai attīstās tāda demielinizējoša slimība kā multiplā skleroze, ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot SOLYMBIC. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā;
- noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar SOLYMBIC. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms saņemšanas jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar SOLYMBIC, ja iespējams, jānodrošina visas imunizācijas veikšana saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ja Jūs esat saņēmusi SOLYMBIC grūtniecības laikā, Jūsu bērnamvar būt paaugstināts infekcijas attīstības risks aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērnam ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi SOLYMBIC, lai viņi var izlemt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna;
- ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiek ārstēti ar SOLYMBIC, ārstam rūpīgi jākontrolē Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz organismam cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu;
- bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF-blokatorus, ir bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt augstāks vidējais risks saslimt ar limfomu (noteikta veida vēzi, kas

ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (noteikta veida vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes). Ja lietojat SOLYMBIC, var paaugstināties limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto adalimumabu, tika novērota specifiska un smaga veida f limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar SOLYMBIC Turklāt pacientiem, kuri lieto adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to savam ārstam;

- ar citu TNF-blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, nevis limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF-blokatoru Jums ir piemērota.

Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam jāieraksta Jums iedoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs Jūsu slimības vesturē. Jūs arī varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja šī informācija no Jums tiktu prasīta nākotnē.

### **Bērni un pusaudži**

- Vakcinācija: ja iespējams, bērniem pirms SOLYMBIC lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ieteiktas citas devas, nevis 40 mg.

### **Citas zāles un SOLYMBIC**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

SOLYMBIC var lietot kopā ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), steroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

SOLYMBIC nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu – anakinru vai abataceptu. Ja Jums ir jautājumi, lūdz, jautājiēt ārstam.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

SOLYMBIC ietekme uz grūtniecēm nav noskaidrota, tādēļ SOLYMBIC lietošana grūtniecēm nav ieteicama. Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības, un jāizmanto piemēroti kontracepcijas līdzekļi SOLYMBIC lietošanas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās terapijas ar SOLYMBIC. Ja Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai SOLYMBIC izdalās mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, SOLYMBIC terapijas laikā un vēl vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās terapijas ar SOLYMBIC ieteicams pārtraukt bērna barošanu ar krūti. Ja Jūs esat saņēmusi SOLYMBIC grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu (sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju), ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi SOLYMBIC.

Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

SOLYMBIC var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc SOLYMBIC lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

## SOLYMBIC satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## 3. Kā lietot SOLYMBIC

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

SOLYMBIC injicē zem ādas (subkutāni). Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir 40 mg katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietota SOLYMBIC. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, SOLYMBIC var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesāņemat metotreksātu ar SOLYMBIC, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg katru nedēļu.

### Bērni, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Ieteicamā SOLYMBIC deva 6-17 gadus veciem pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, atkarīga no bērna auguma garuma un ķermeņa masas. Jūsu bērna ārsts pateiks pareizo devu, kas jālieto.

### Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt SOLYMBIC tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai, ārsts var palielināt devu biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Bērni vai pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

Ieteicamā SOLYMBIC deva 4 -17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir atkarīga no Jūsu bērna ķermeņa masas. SOLYMBIC drīkst lietot tikai pacientiem ar ķermeņa masu vai nu 23-28 kg, vai 47 kg un lielāku. Jūsu bērna ārsts pateiks pareizo devu, kas jālieto.

### Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu. Ārstēšanas laikā Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

### Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas, ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Bērni vai pusaudži ar Krona slimību

#### Bērni vai pusaudži, kuri sver mazāk par 40 kg

Parastā devu lietošanas shēma ir 40 mg vispirms un pēc tam 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas 1 dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci 20 mg devai bērniem vai pusaudžiem ar Krona slimību, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 40 kg. 20 mg devai var izmantot 20 mg šķīdumu injekcijām pilnšļircē.

#### Bērni vai pusaudži, kuri sver 40 kg vai vairāk

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg sākumā, kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt sākotnējo devu 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas 1 dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā 2 dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā SOLYMBIC deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākumā (devu var ievadīt kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg divas nedēļas vēlāk, tad 40 mg katru otro nedēļu. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu.

### Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākotnējā deva ir 80 mg, turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Jums jāturpina injicēt SOLYMBIC tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā SOLYMBIC lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. SOLYMBIC var lietot arī vienu pašu.

### **Lietošanas metode un ievadīšanas veids**

SOLYMBIC ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

### **Ja esat lietojis SOLYMBIC vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat injicējis SOLYMBIC biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, Jums jāsaazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi šo zāļu ārējo iesaiņojumu, pat ja tas ir tukšs.



## **Ja esat aizmirsis lietot SOLYMBIC**

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet to uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

## **Ja pārtraucat lietot SOLYMBIC**

Lēmums par SOLYMBIC lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās SOLYMBIC injekcijas.

### **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:**

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

### **Konsultējieties ar savu ārstu pēc iespējas ātrāk, ja Jums ir:**

- infekcijas pazīmes – drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Minētie simptomi var būt zemāk minēto blakusparādību pazīmes, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

### **Ļoti biežas blakusparādības** (var skart 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;
- vēdera sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- skeleta un muskuļu sāpes.

### **Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);

- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedums (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo;
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma;
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska;
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazinās organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis;

- vēzis, kas skar limfātisko sistēmu;
- melanoma;
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce;
- neiropātija;
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu vai potīšu pietūkumu;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprotojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās;
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs.

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

**Nav zināmi** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- aknu mazspēja.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt SOLYMBIC

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "Der. līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā maksimāli līdz 25°C ne ilgāk kā 14 dienas. Pildspalvveida pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāizmet, ja nav izlietota 14 dienu laikā.

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 SOLYMBIC satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

### SOLYMBIC ārējais izskats un iepakojums

SOLYMBIC ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 vienreizējas lietošanas SureClick pildspalvveida pilnšļirces.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nīderlande

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nīderlande

### Ražotājs

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Īrija

### Ražotājs

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacéutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

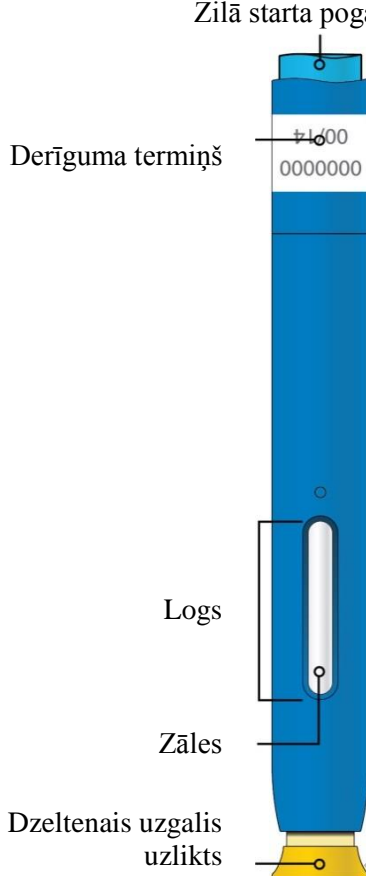

### **Citi informācijas avoti**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas norādījumi  
 SOLYMBIC vienreizējas lietošanas SureClick pildspavveida pilnšīrce  
 Subkutānai lietošanai

**Informācija par sastāvdaļām**

Pirms lietošanas	Pēc lietošanas
<p>Zilā starta poga</p>  <p>Derīguma termiņš</p> <p>Logs</p> <p>Zāles</p> <p>Dzeltenais uzgalis uzlikts</p>	 <p>Derīguma termiņš</p> <p>Dzeltenais logs (injekcija pabeigta)</p> <p>Dzeltenais drošības aizsargs</p> <p>Dzeltenais uzgalis noņemts</p>
<p><b>Svarīgi!</b> Adata ir iekšpusē</p>	



## Svarīgi!

Pirms lietojat SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci, izlasiet šo svarīgo informāciju.

### Lietojot SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci:

- ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu pats sev veikt injekciju, ja vien veselības aprūpes speciālists Jūs nav apmācījis.
- **Nelietojiet** SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Kāda daļa no SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirces var būt saplīsumi, pat ja Jūs plīsumu nevarat saredzēt. Izmantojiet jaunu SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci.
- SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas, kas satur lateksu. Informējiet veselības aprūpes speciālistu, ja Jums ir alerģija pret lateksu.

## 1. solis. Sagatavojiet

**A.** Izņemiet no iepakojuma vienu SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci.

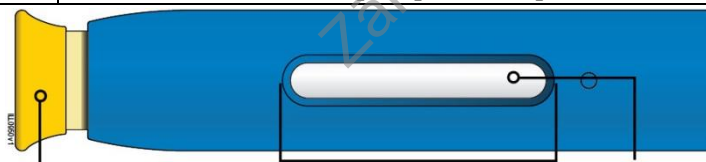
Uzmanīgi izceliet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes, turot taisni uz augšu.

Originālo iepakojumu ar nelietotajām pildspalvveida pilnšļircēm ielieciet atpakaļ ledusskapī.

Patīkamākai injekcijai pirms injicēšanas atstājiet pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā **15 - 30** minūtes.

- **Nelieciet** pildspalvveida pilnšļirci atpakaļ ledusskapī, kad tā sasilusi līdz istabas temperatūrai.
- **Nemēģiniet** sasildīt pildspalvveida pilnšļirci, izmantojot tādu siltuma avotu kā karsts ūdens vai mikroviļņu krāsns.
- **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļirci.
- **Vēl nenonemiet** dzelteno uzgali no pildspalvveida pilnšļirces.

**B.** Pārbaudiet SOLYMBIC pildspalvveida pilnšļirci.



Dzeltenais uzgalis uzlikts

Logs

Zāles

**Pārliecinieties, ka zāles logā ir dzidras un bezkrāsainas vai iedzeltenas.**

- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja:
  - zāles ir duļķainas vai mainījušas krāsu, vai satur pārslas vai daļiņas;
  - kāda daļa izrādās ieplaisājusi vai salauzta;
  - pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi uz cietas virsmas;
  - nav dzeltenā uzgaļa vai tas nav droši piestiprināts;
  - pagājis uz etiķetes uzdrukātais derīguma termiņš.

Visos gadījumos lietojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

**C.** Sameklējiet visus injekcijai vajadzīgos materiālus.

Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

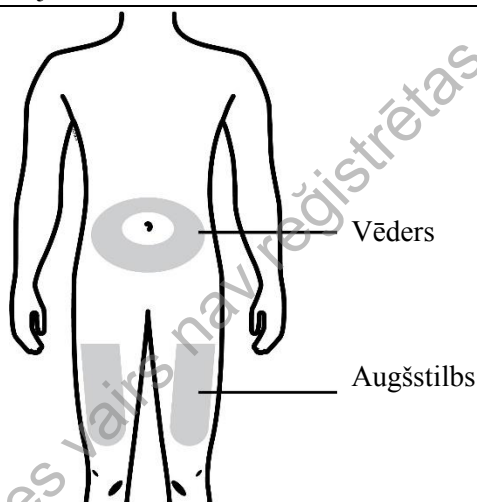
Novietojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci uz tīras, labi apgaismotas darba virsmas.

Jums būs nepieciešami arī šie papildu priekšmeti, jo tie nav iekļauti kastītē:

- spirta salvetes;
- vates tampons vai marles plāksnīte;
- plāksteris;
- tvertne asu priekšmetu izmešanai.



**D.** Sagatavojiet un notīriet injekcijas vietu.



**Jūs varat izmantot:**

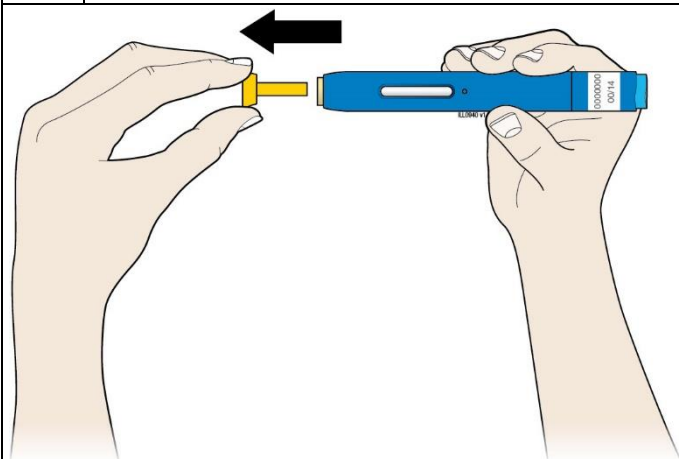
- augšstilbu;
- vēderu, izņemot 5 centimetrus (2 collas) ap nabu.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.

- **Nepieskarieties** atkal šai zonai pirms injekcijas.
- Ja vēlaties izmantot to pašu injekcijas vietu, pārlicinieties, ka tas nav tas pats punkts injekcijas vietā, kas tika izmantots iepriekšējai injekcijai.
  - **Neinjicējiet** vietās, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Izvairieties no injicēšanas vietās, kur ir rētu vai striju zīmes.
- Ja Jums ir psoriāze, jāizvairās no injicēšanas tieši izvirzītā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas vietā vai bojājumā.

## 2. solis. Sagatavoieties

**E.** Kad esat gatavs injicēt, noņemiet dzelteno uzgali, velkot taisnā virzienā.

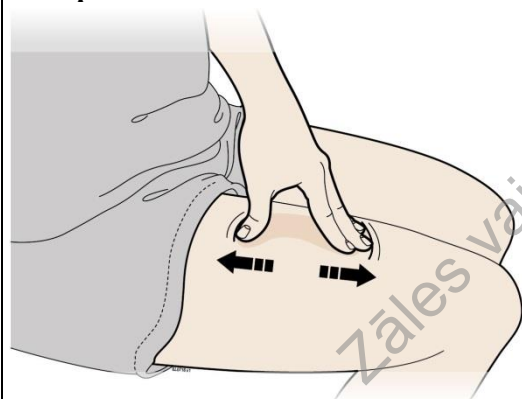


Uz adatas gala vai dzeltenā drošības aizsarga var redzēt šķidruma pilienu, tas ir normāli.

- **Negrieziet un nelokiet** dzelteno uzgali.
- **Nelieciet** dzelteno uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Nenoņemiet** dzelteno uzgali no pildspalvveida pilnšļirces, kamēr neesat gatavs injicēt.

**F.** Saspiediet injekcijas vietu, lai izveidotu stingru virsmu.

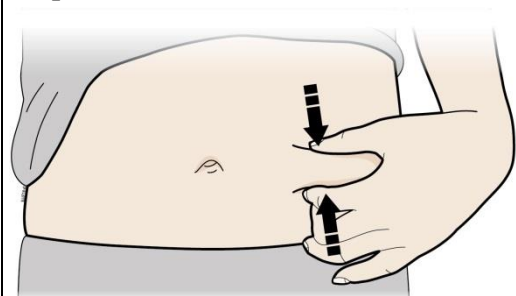
### Izstiepšanas metode



Stingri izstiepiet ādu, virzot īkšķi un pārējos pirkstus pretējos virzienos, izveidojot apmēram **5 centimetrus (2 collas)** platu virsmu.

**VAI**

### Saspiešanas metode

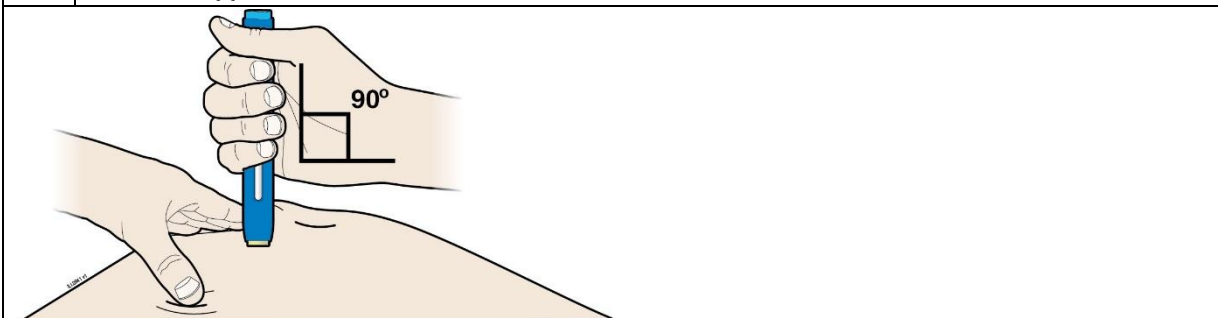


Cieši saspiediet ādu starp īkšķi un pirkstiem, izveidojot apmēram **5 centimetrus (2 collas)** platu laukumu.

**Svarīgi!** Injekcijas laikā turiet ādu izstieptu vai saspiestu.

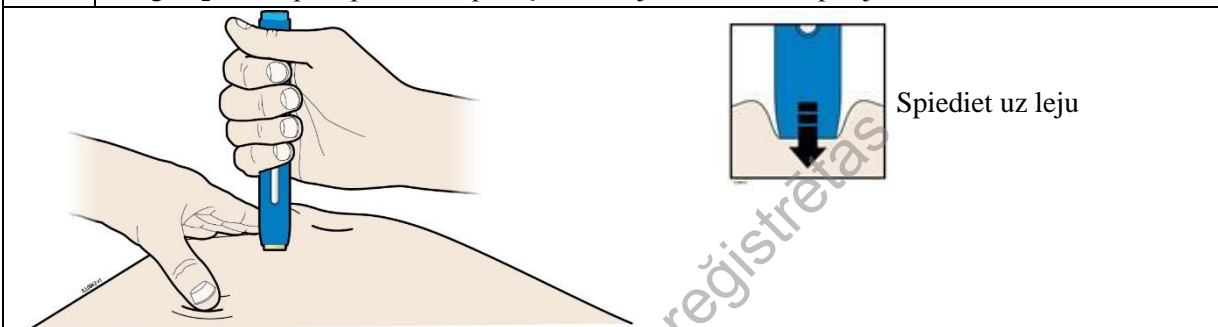
### 3. solis. Injicējiet

**G.** Turiet ādu izstieptu vai saspīestu. Noņemot dzeltenu uzgali, **uzlieciet** pildspalvveida pilnšļirci uz ādas 90° leņķī.



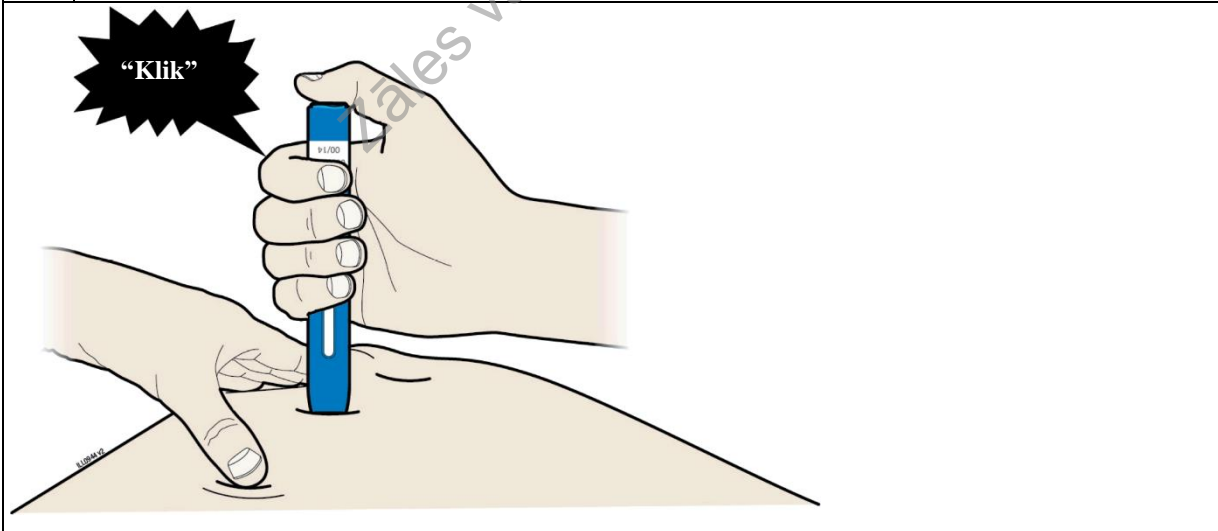
**Svarīgi!** Vēl nepieskarieties zilajai starta pogai.

**H.** Stingri **spiediet** pildspalvveida pilnšļirci uz leju ādā, līdz tā apstājas.

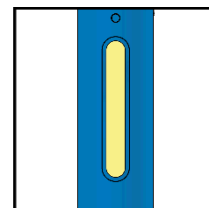
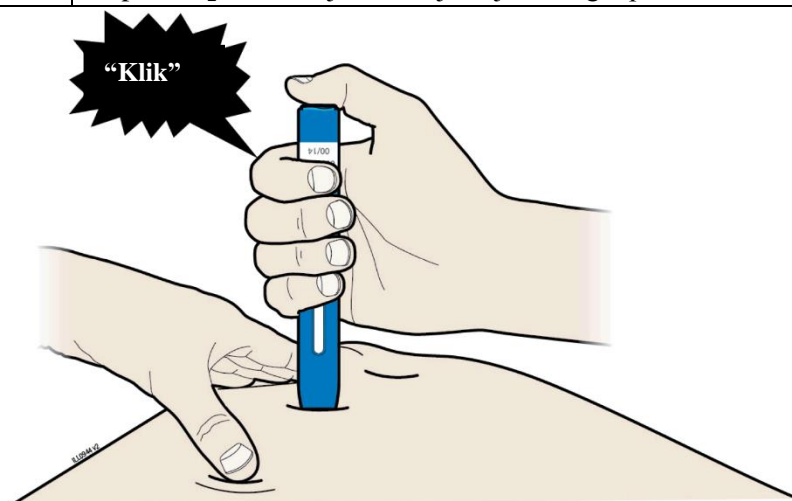


**Svarīgi!** Jums visu laiku jāspiež uz leju, bet nedrīkst aiztikt zilo starta pogu, kamēr neesat gatavs injicēt.

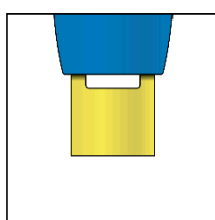
**I.** Kad esat gatavs injicēt, **nospiediet** zilo starta pogu.



**J.** Turpiniet **spiest** uz leju ādā. Injekcija var ilgt apmēram 10 sekundes.



Logs kļūst dzeltens, kad injekcija ir pabeigta.



**Piezīme:** pēc pildspalvveida pilnšļircis izņemšanas no ādas adata automātiski tiks aizsegta.

**Svarīgi!** Ja, noņemot pildspalvveida pilnšļirci, logs neklūst dzeltens vai izskatās, ka zāles joprojām tiek injicētas, tas nozīmē, ka Jūs neesat saņēmis pilnu devu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

#### 4. solis. Pabeidziet

**K.** Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un dzeltenu uzgali.



- Pēc lietošanas nekavējoties izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci tvertnē asu priekšmetu izmešanai. **Neizmetiet** (neiznīciniet) šļirci sadzīves atkritumos.
- Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par pareizu iznīcināšanu. Var būt vietējas vadlīnijas iznīcināšanai.
- **Nelietojiet** atkārtoti pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nepārstrādājiet** pildspalvveida pilnšļirci vai tvertni asu priekšmetu izmešanai un neizmetiet tos sadzīves atkritumos.

**Svarīgi!** Vienmēr turiet tvertni asu priekšmetu izmešanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

<b>L.</b>	Pārbaudiet injekcijas vietu.
Ja tur ir asinis, piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marles plāksnīti. <b>Neberzējiet</b> injekcijas vietu. Ja nepieciešams, izmantojiet plāksteri.	

Zāles vairs nav reģistrētas