

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonālā antivielā, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Yuflyma kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts :

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

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

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

Juvenīls idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātiskais artrīts

Yuflyma kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) . Yuflyma var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Adalimumabs nav pētīts pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ar entezītu saistīts artrīts

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

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Yuflyma indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

Aksiālais spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Psoriātiskais artrīts

Yuflyma indicēts aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

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

Psoriāze

Yuflyma ir indicēts vidēji smagas un smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir piemēroti sistēmiskai terapijai.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Yuflyma indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz lokālo terapiju un fototerapiju vai kuri nav piemēroti šādai ārstēšanai.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma ir indicēts aktīva vidēji smaga un smaga *hidradenitis suppurativa* (*acne inversa*) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz HS

sistēmisko standarta terapiju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība

Yuflyma ir indicēts vidēji smagas un smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un atbilstošu terapijas kursu ar kortikosteroīdiem un/vai imūnsupresantiem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Krona slimība bērniem

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

Čūlainais kolīts

Yuflyma ir paredzēts vidēji smaga un smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Čūlainais kolīts bērniem

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

Uveīts

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

Uveīts bērniem

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Yuflyma jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistam ar pieredzi tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts Yuflyma. Pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

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

Yuflyma lietošanas laikā jāizvēlas optimālas vienlaicīgi lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Yuflyma deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katru otro nedēļu vienreizējas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot glikokortikoidus, salicilātus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus vai pretsāpju līdzekļus. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Monoterapijas gadījumā daži pacientiem, kuriem samazinās atbildes reakcijas uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

Zāļu lietošanas pārtraukšana

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

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

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

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienreizējas devas veidā ar subkutānu injekciju.

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

Psoriāze

Ieteicamā Yuflyma deva pieaugušiem pacientiem ir sākotnēja 80 mg deva, ko ievada subkutāni, kam seko 40 mg subkutāni katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Yuflyma deva dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg, 1. dienā (ievada kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai kā divas 40 mg

injekcijas divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg divas nedēļas vēlāk 15. dienā (ievada kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg devu katru otro nedēļu (ievada kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot antibiotikas. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir ieteicams katru dienu veikt HS bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana jāpārtrauc, Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu var atkal atsākt lietot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Krona slimība

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

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

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

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

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

Čūlainais kolīts

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

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

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

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

Uveīts

Ieteicamā Yuflyma 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 adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Ārstēšanu ar Yuflyma var uzsākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīnisko praksi, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Adalimumabs šajās pacientu populācijās nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediātriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisku artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Yuflyma ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Yuflyma deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Ar entezītu saistīts artrīts

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

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

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

Adalimumabs nav pētīts pacientiem līdz 6 gadu vecumam, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts.

Psoriātisks artrīts un aksiālis spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar perēkļaino psoriāzi vecumā no 4 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (3. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Yuflyma deva pediatriiskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	Sākotnējā 20 mg deva, kam seko 20 mg deva katru otro nedēļu, kas sākas vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.
≥ 30 kg	Sākotnējā 40 mg deva, kam seko 40 mg deva katru otro nedēļu, kas sākas vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.

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

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

Adalimumaba drošums pediatriiskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi novērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

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

Ieteicamā Yuflyma deva ir 80 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

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

Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot antibiotikas. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir ieteicams katru dienu veikt HS bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana ir pārtraukta, Yuflyma lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Krona slimība bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar Krona slimību vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (4. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Adalimumaba deva pediatriem pacientiem ar Krona slimību

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

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

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Yuflyma deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

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

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

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

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

Uveīts bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (6. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pediatrikā uveīta gadījumā nav pieredzes par ārstēšanu ar adalimumabu bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

6. tabula. Yuflyma deva pediatriem pacientiem ar uveītu

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

Uzsākot ārstēšanu ar Yuflyma, vienu nedēļu pirms uzturošas terapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz < 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Ieteicams katru gadu novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Yuflyma lieto subkutānas injekcijas veidā.

Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Yuflyma ir pieejams citos stiprumos un zāļu formās.

4.3 Kontrindikācijas

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

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

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām. Traucēta plaušu darbība var paaugstināt infekciju attīstības risku. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas, tās laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, novērošana ir jāturpina visā šajā periodā.

Ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām, ieskaitot hroniskas vai lokalizētas infekcijas, līdz infekcijas tiek kontrolētas. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ir ceļojuši vietās ar augstu tuberkulozes vai endēmisko mikožu risku, piemēram, histoplazmozes, kokcidiomikozes vai blastomikozes risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Yuflyma terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Yuflyma rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam parādās jauna nopietna infekcija vai sepse, Yuflyma lietošana ir jāpārtrauc, un jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai kuriem ir pamatslimības, kas var radīt noslieci uz infekciju, ieskaitot vienlaicīgu imūnsupresīvu zāļu lietošanu.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, baktēriju, mikobaktēriju, invazīvu sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citu oportūnistisku infekciju, piemēram, listeriozi, legionelozi un pneimocistozi.

Citas smagas infekcijas, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ietver pneimoniju, pielonefrītu, septisku artrītu un septicēmiju. Ziņots par hospitalizāciju vai letāliem iznākumiem, kas saistīti ar infekcijām.

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā reaktivāciju un jaunu tuberkulozes parādīšanos. Ziņojumi ietvēra plaušu un ārpusplaušu (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms terapijas ar Yuflyma uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva ("latenta") tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares un iepriekšējās un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., ādas tuberkulīna tests un krūškurvja rentgens) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē pacienta atgādinājumu kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testa rezultātu risku, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti..

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

Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība.

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

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas ir jāsāk atbilstoša profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiska terapija pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, neskatoties uz negatīvu tuberkulozes testu, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav iespējams apstiprināt atbilstošu ārstēšanas kursu.

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

Pacientiem jābūt informētiem, ka jāvērošas pēc medicīniskās palīdzības, ja Yuflyma terapijas laikā vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lietoja adalimumabu, ir novērotas oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā invazīvas sēnīšu infekcijas. Pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas ne vienmēr tika atpazītas, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažreiz izraisīja letālu iznākumu.

Pacientiem, kuriem parādās pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti vai cita nopietna sistēmiska slimība ar vai bez vienlaicīga šoka, ir jāapsver iespējama invazīva sēnīšu infekcija un ir nekavējoties jāpārtrauc Yuflyma lietošana. Šiem pacientiem empīriskās pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

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

HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Yuflyma, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami pietiekami dati par to pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonistu terapiju, lai novērstu HBV reaktivāciju. Pacientiem, kuriem attīstās HBV reaktivācija, Yuflyma lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu terapiju.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonisti, tai skaitā adalimumabs, retos gadījumos ir saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu slimību, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes neirīta, un perifēro demielinizējošo slimību, tai skaitā Gijēna-Barē sindromu, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar iepriekš esošiem vai nesen atklātiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem; ja rodas kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Yuflyma lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumabu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Alerģiskas reakcijas, kas nav smagas, bet ir saistītas ar adalimumabu, klīnisko pētījumu laikā bija retākas. Pēc adalimumaba lietošanas ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā par anafilaksi. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, Yuflyma lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīna līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B, NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leukocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadus veciem), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (ārstēšanas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), tai skaitā adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, kas parasti saistīti ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim retajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tas parasti ir letāls. Daži no šiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem bija gados jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Yuflyma kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem 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 šo pacientu ārstēšanu ar Yuflyma, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un jo īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija vai psoriāzes terapija ar PUVA terapiju anamnēzē, pirms ārstēšanas ar Yuflyma un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ir ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja cita TNF antagonista, infliksimaba, lietošanu pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tādēļ, 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 karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāro sklerozējošo holangītu), vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms terapijas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Šajā novērtējumā ir jāiekļauj kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

Lietojot TNF antagonistus, ir ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem, tai skaitā aplastisku anēmiju. Saistībā ar adalimumaba lietošanu ir ziņots par asinsrades sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums) Yuflyma lietošanas laikā. Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām ir jāapsver Yuflyma terapijas pārtraukšana.

Vakcinācijas

Pētījumā 226 pieaugušām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīgas antivielu atbildes reakcijas uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcināciju. Dati par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriem pacientiem pirms Yuflyma terapijas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem Yuflyma, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Par sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos ziņots arī pacientiem, kuri lietoja adalimumabu. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas), lietojot Yuflyma, ir jāievēro piesardzība. Yuflyma ir kontrindicēts vidēji smagas un smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni, vai pasliktinās sastrēguma sirds mazspējas simptomi, ārstēšana ar Yuflyma ir jāpārtrauc.

Autoimūnie procesi

Ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Adalimumaba ilgtermiņa ārstēšanas ietekme uz autoimūno slimību attīstību nav zināma. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Yuflyma parādās simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgu sindromu, un pacientam ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst turpināt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisko DMARD vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot anakinru un citu TNF antagonistu, etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas bez papildu klīniska ieguvuma, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras kombināciju ar citiem TNF-antagonistiem lietošanas gadījumā. Tādēļ adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Adalimumaba vienlaicīga lietošana ar citiem bioloģiskiem DMARD (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamo paaugstināto infekciju risku, tai

skaitā nopietnu infekciju un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kirurģiska operācija

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

Tievo zarnu nosprostošanās

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Nātrija saturs

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts reimatoīdā artrīta, poliartrikulāra juvenilā idiopātiskā artrīta un psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri lietoja adalimumabu monoterapijā, un pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja metotreksātu. Antivielu veidošanās bija mazāka, lietojot adalimumabu vienlaicīgi ar metotreksātu salīdzinājumā ar lietošanu monoterapijā. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja paaugstinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Adalimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīgi bioloģisko DMARD vai TNF-antagonistu lietošana”).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Liels skaits (aptuveni 2100) prospektīvi apkopotu datu par grūtniecību, kas pakļautas adalimumaba iedarbībai ar zināmiem dzīvi dzimušu bērnu iznākumiem, ieskaitot vairāk nekā 1500, kas bija pakļautas

iedarbībai pirmajā trimestrī, neuzrāda jaundzimušo malformāciju rādītāja palielināšanos.

Prospektīvā kohortas reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (CD), kuras tika ārstētas ar adalimumabu vismaz pirmajā trimestrī, un 120 sievietes ar RA vai CD, kuras netika ārstētas ar adalimumabu. Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu iedzimtu defektu izplatība. Grūtniecību, kas beidzas ar vismaz vienu piedzimušu dzīvu bērnu ar nozīmīgu iedzimtu defektu, rādītājs bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar RA un 5/74 (6,8 %), neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,31, 95 % TI 0,38–4,52) un 16/152 (10,5 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar CD un 3/32 (9,4 %) ārstētajām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,14, 95 % TI, CI 0,31–4,16). Koriģētā OR (ņemot vērā sākotnējā stāvokļa atšķirības) bija 1,10 (95 % TI 0,45–2,73), apvienojot RA un CD. Sekundārie mērķa kritēriji - spontānie aborti, nelieli iedzimti defekti, priekšlaicīgas dzemdības, auguma garums piedzimstot un smagas vai oportūnistiskas infekcijas – izteikti neatšķīrās ar adalimumabu ārstētajām un neārstētajām sievietēm, un netika ziņots par nedzīvi dzimušajiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģijas ierobežojumi, tai skaitā mazs paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem 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).

Tā kā adalimumabs inhibē $TNF\alpha$, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālas imūnās reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

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

Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija no publicētās literatūras liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti zemā koncentrācijā ar adalimumaba klātbūtni cilvēka pienā koncentrācijā no 0,1 % līdz 1 % no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, imūnglobulīna G olbaltumvielas zarnās tiek pakļautas proteolīzei un tām ir maza biopieejamība. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav sagaidāma. Līdz ar to Yuflyma var lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yuflyma maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti ar īslaicīgu un ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos

kontrolētajos pētījumos tika iekļauti 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots visbiežāk, ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta un muskuļu sāpes.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ir ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi.

Lietojot adalimumabu, ir ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā leihozi, limfomu un HSTCL).

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

Pediatrikā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un tas ir sniegts pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma tālāk redzamajā 7. tabulā: ļoti bieži $\geq (1/10)$; bieži $\geq (1/100)$ līdz $< (1/10)$; retāk $\geq (1/1000)$ līdz $< (1/100)$; reti $\geq (1/10\,000)$ līdz $< (1/1000)$; un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. Slejā OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija ir atrodama citur 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā apakšējo 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 fascīts un jostas roze), ausu infekcijas,

		mates dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i>, mates dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvo orgānu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportunistiskas infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālas infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgi audzēji
	Retāk	Limfoma**, norobežotu orgānu audzēji (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma ¹⁾ , Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīnā ādas karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma,
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Paaugstināta jutība, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts

	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu kompresija
	Retāk	Cerebrovaskulārs traucējums ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, Gijēna-Barē sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, tinīts
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja

	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra arteriālā oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleirā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un žultsakmeņi, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, Bhepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūns hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾

Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, zilumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāze, pārmērīga svīšana, alopēcija ¹⁾ , nieze
	Retāk	Svīšana naktī, rēta;
	Reti	Daudzformu eritēma ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmas sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā apsārtums injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska,

		drudzis ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielas tests (tai skaitā antivielas pret divpavedienu dubultspirāles DNS), paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums ²⁾
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzīšanas traucējumi

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

** tai skaitā atklātie pētījumu pagarinājumi.

¹⁾ ieskaitot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveīts

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Injekcijas vietas reakcijas

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

Infekcijas

Pivotālos kontrolētajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekcijas rādītājs bija 1,51 uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas un sinusīts. Lielākā daļa pacientu turpināja adalimumaba lietošanu pēc infekcijas izzušanas.

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

Kontrolētos un atklātos pieaugušo un pediatriškos adalimumaba pētījumos tika ziņots par smagām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietver ziņojumus par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminētu un ārpusplaušu histoplazmozi, blastomikozi, kokcidiomikozi, pneimocistu, kandidozi, aspergilozi un listeriozi). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc terapijas uzsākšanas, un tie var liecināt par latentas slimības atjaunošanos.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļu ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālo spondiloartrītu bez AS radiogrāfiskā apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību, čūlaino kolītu un uveītu, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4, 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4, 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontroles grupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumabam un 3,8 mēneši ar kontroles zālēm ārstētiem 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 kontroles pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs bija 2,7 (1,4, 5,4) (95 % ticamības intervāls) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem. Limfomas rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2, 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, tai skaitā 6427 pacientus un ietverot vairāk nekā 26 439 pacientgadus, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientu gadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem, un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par retiem hepatolienālas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvo kontroli ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā novēroja pozitīvus titrus. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos parādījās jaunas vilkēdei līdzīga sindroma klīniskās pazīmes. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un žultsceļu traucējumi

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri bija 4 – 17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6 – 17 gadus veci, ALAT līmenis paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontroli ārstēto pacientu. Lielākajā daļā gadījumu ALAT līmeņa paaugstināšanās radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviena ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

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

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

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

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

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

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

pacientiem un 2,4 % ar kontroli ārstētiem pacientiem.

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9 Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī to matricē metaloproteīnāžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā, kas izraisa audu remodelāciju, atbildīgu par skrimšļa bojājumu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērots šūnu, kas ekspresēja iekaisuma marķierus resnajā zarnā, skaita samazināšanās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Zarnu gļotādas endoskopiskajos pētījumos pierādīta gļotādu dzīšana ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Adalimumabs tika novērtēts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika novērtēts piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz 120 mēnešiem. Adalimumaba 40 mg/0,4 ml izraisītās sāpes injekcijas vietā tika novērtētas divos randomizētos, aktīvās kontroles, vienkārši maskētos, divu periodu krusteniskos pētījumos.

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija $\geq$ 18 gadus veci, un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, un kuriem nebija pietiekama efektivitāte, lietojot metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu, un kuriem metotreksāta deva saglabājās nemainīga no 10 līdz 25 mg devā katru nedēļu. Adalimumabu 20, 40 vai 80 mg devā vai placebo ievadīja 24 nedēļas katru otro nedēļu.

RA pētījumā II tika vērtēti 544 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija $\geq$ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. Adalimumaba 20 vai 40 mg devas tika ievadītas subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu ar placebo alternatīvās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļu laikā; placebo tika ievadīts katru nedēļu tikpat ilgi. Citi slimību modificējoši pretreimatisma līdzekļi nebija atļauti.

RA pētījumā III tika vērtēti 619 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija $\geq$ 18 gadus veci, un kuriem bijusi neefektīva atbildes reakcija uz metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg, vai kuriem bijusi 10 mg metotreksāta (katru nedēļu) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/metotreksāta katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV galvenokārt tika novērtēts drošums 636 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija $\geq$ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ar nosacījumu, ka terapija ir stabila vismaz 28 dienas. Šīs terapijas ietvēra metotreksātu, leflunomīdu, hidroksihlorohīnu, sulfasalazīnu un/vai zelta sāļus. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg adalimumaba vai placebo katru otro nedēļu.

RA pētījumā V novērtēja 799 iepriekš ar metotreksātu neārstētus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un

smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējās slimības ilgums mazāks par 9 mēnešiem). Šajā pētījumā tika novērtēta 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 tika iekļauti atklātā pagarinājuma fāzē, kurā 40 mg adalimumaba tika ievadīti katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā VI un VII katrā tika vērtēti 60 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci. Iesaistītie pacienti bija adalimumaba 40 mg/0,8 ml pašreizējie lietotāji, un novērtēja viņu vidējās sāpes injekcijas vietā kā vismaz 3 cm (ar 0–10 cm VAS) vai arī bija bioloģiski iepriekš neārstēti pacienti, kuri sāka lietot adalimumabu 40 mg/0,8 ml. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu adalimumaba 40 mg/0,8 ml vai adalimumaba 40 mg/0,4 ml vienu devu, kam seko pretējās terapijas viena injekcija nākamajā devā.

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

ACR atbildes reakcija

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumaba, kas ievadīts katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

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

RA pētījumos I–IV visi atsevišķie ACR reakcijas kritēriju komponenti (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta slimības aktivitātes un sāpju novērtējums, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji uzlabojās 24 vai 26 nedēļās, salīdzinot ar placebo. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļās.

RA pētījuma III atklātā pētījuma pagarinājumā lielākā daļa pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājas līdz 10 gadu novērošanas periodā. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 114 pacienti turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No tiem, 86 pacientiem (75,4 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 72 pacientiem (63,2 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 41 pacientam (36 %) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 pacients 10 gadus lietoja adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. No tiem, 64 pacientiem (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstēti pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo, jau 1 – 2 nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas.

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

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

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

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru otro

nedēļu, 170 pacienti turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No tiem, 154 pacientiem (90,6 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 127 pacientiem (74,7 %) bija ACR 50 atbildes reakcija un 102 pacientiem (60,0 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

52. nedēļā 42,9 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba/metotreksāta kombinēto terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6), salīdzinot ar 20,6 % pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju un 23,4 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Adalimumaba/metotreksāta kombinētā terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesenu diagnosticētu vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pētāmajām personām, kuras sākotnēji bija randomizētas, lai saņemtu adalimumaba monoterapiju vai adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju un kuras iesaistīja atklātā pētījuma pagarinājumā, 171 pētāmā persona pabeidza 10 gadu adalimumaba terapiju. No tiem 109 pacientiem (63,7 %) pēc 10 gadu terapijas tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

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

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanas samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 48 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika novērtēti 79 no 207 pacientiem, kurus sākotnēji ārstēja ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 40 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

10. tabula.
Vidējās rentgenoskopiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā

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

^a metotreksāts.

^b punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.

^c Pamatojoties uz kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing* – JSN).

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

11. tabula.
Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n=257 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs n=274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs/MTX n=268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtīb a ^a	p vērtīb a ^b	p vērtīb a ^c
Kopējais Sharp skalas punktu skaits	5,7 (4,2– 7,3)	3,0 (1,7– 4,3)	1,3 (0,5– 2,1)	< 0,00 1	0,0020	< 0,00 1
Erozijas skalas punktu skaits	3,7 (2,7– 4,7)	1,7 (1,0– 2,4)	0,8 (0,4– 1,2)	< 0,00 1	0,008 2	< 0,00 1
JSN punktu skaits	2,0 (1,2– 2,8)	1,3 (0,5– 2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,00 1	0,003 7	0,151

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

RA pētījuma V atklātā pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Attiecīgais procentuālais pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas bija attiecīgi 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros atbilstošajos un labi kontrolētajos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma anketas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu novēroja 52. nedēļā. Īsās formas veselības aptaujas (Short Form Health Survey, SF 36) rezultāti visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos pamato šīs atrades ar statistiski nozīmīgu fiziskās komponentes kopsavilkuma (PCS) punktu skaitu, kā arī statistiski nozīmīgiem sāpju un vitalitātes domēnu punktu skaitu 40 mg devai katru

otro nedēļu. Statistiski nozīmīga noguruma samazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III lielākajai daļai pētāmo personu, kuras sasniedza fiziskās funkcijas uzlabošanos un turpināja ārstēšanu, uzlabošanās saglabājās visa pētījuma atklātās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz pat 156. nedēļai (36 mēnešiem), 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 atklāto pētījuma pagarinājuma fāzi, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Sāpes injekcijas vietā

Apkopotajos krusteniskajos RA pētījumos VI un VII novēroja statistiski nozīmīgas sāpju injekcijas vietā atšķirības uzreiz pēc devas starp adalimumabu 40 mg/0,8 ml un adalimumabu 40 mg/0,4 ml (vidējais VAS bija 3,7 cm, salīdzinot ar 1,2 cm, skalā 0–10 cm, $p < 0,001$). Tas atspoguļoja 84 % sāpju mediāno samazināšanos injekcijas vietā.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu tika novērtēts 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] visās grupās bija 6,3), kuriem bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz standarta terapiju. Septiņdesmit deviņus (20,1 %) pacientus vienlaicīgi ārstēja ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4 %) pacientus – ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kurā pacienti saņēma adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni papildu 28 nedēļas. Pētāmās personas ($n=215$, 54,7 %), kuras 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstētas kā tādas, kurām dubultaklājās statistiskajās analizēs nav atbildes reakcijas.

Lielākā AS pētījuma I rezultāti 315 pacientiem liecināja par statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu uzlabošanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās līdz 24 nedēļām (12. tabula).

12. tabula.
Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā —I
pētījumā pazīmju un simptomu samazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo N=107	Adalimumabs N=208
ASAS ^a 20		
2. nedēļā	16 %	42 %***
12. nedēļā	21 %	58 %***
24 nedēļā	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. nedēļā	3 %	16 %***

12. nedēļa	10 %	38 %***
24. nedēļa	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. nedēļa	0 %	7 %**
12. nedēļa	5 %	23 %***
24. nedēļa	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
2. nedēļa	4 %	20 %***
12. nedēļa	16 %	45 %***
24. nedēļa	15 %	42 %***

***, ** statistiski nozīmīgi ar $p < 0,001$, $< 0,01$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem 2., 12. un 24. nedēļā.

^a Novērtējums ankilozejošā spondilīta gadījumā.

^b Bath ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi lielāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan ankilozejošā spondilīta dzīves kvalitātes anketas (ASQoL).

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu tika novērtēts 185 pacientiem randomizētā, 12 nedēļu dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bija 6,4 pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ≥ 1 NSPL vai to nepanesība, vai NSPL kontrindikācija.

Sākotnēji trīsdesmit trīs (18 %) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79 %) pacienti ar NSPL. Dubultaklajam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 144 nedēļas. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par statistiski nozīmīgu aktīvās nr-axSpA pazīmju un simptomu uzlabošanos pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

Dubultakls Atbildes reakcija 12. nedēļā	Placebo N=94	Adalimumabs N=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS daļēja remisija	5 %	16 %*

BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktīva slimība	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI krustu kaula un zarnkaula locītavas ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI, mugurkauls ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem

^b Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits.

^d Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējostāvokli.

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

^f Augstas jutības C reaktīvā proteīna tests (mg/l).

^g n=73 placebo un n=70 adalimumabs

^h Kanādas Spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

ⁱ n=84 placebo un adalimumabs.

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

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

Atklātā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabošanās, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

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

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas tika novērtētas, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās atklātajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

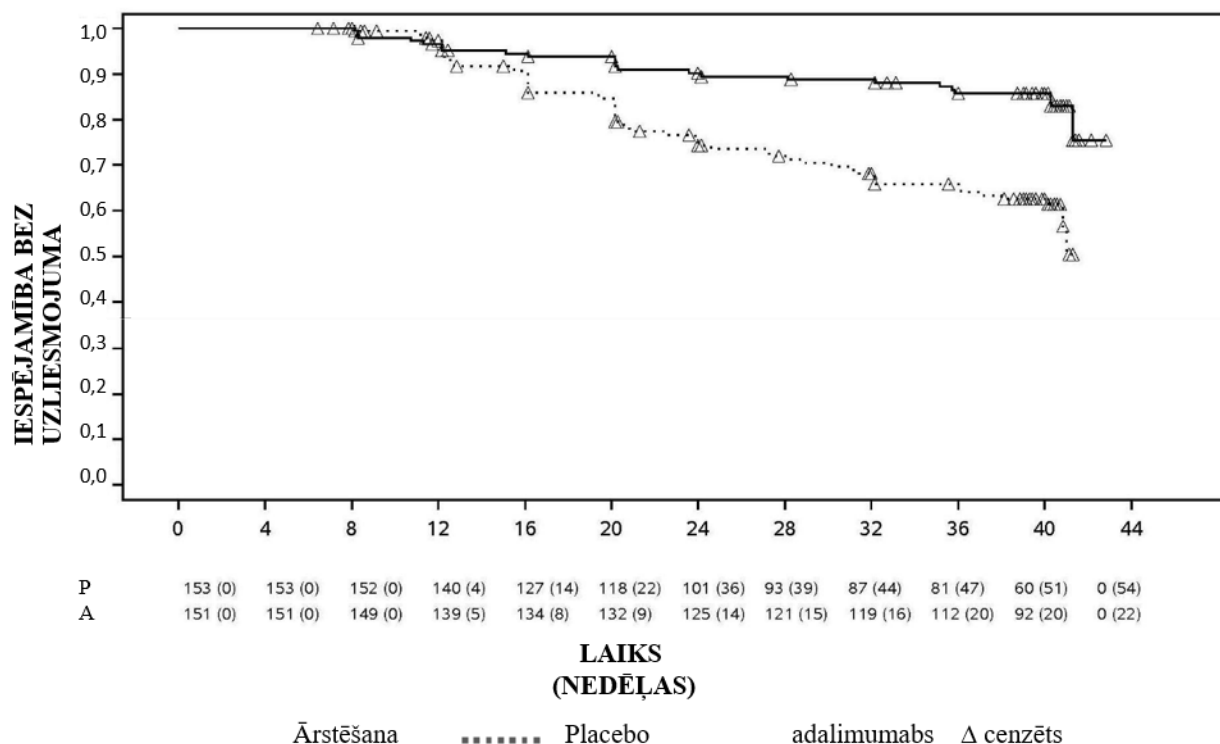
Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI]) bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ≥ 2 NSPL vai NSPL nepanesamība vai kontrindikācija, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu.

Šiem pacientiem bija arī objektīvi pierādījumi MRI par iekaisumu krusta un zarnkaula locītavās vai mugurkaulā vai paaugstināts hs-CRP. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: $< 1,3$), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (kopējais pētījuma ilgums 68 nedēļas). Pētāmās personas, kurām dubultklā periodā bija slimības uzliesmojums, varēja saņemt 40 mg adalimumaba glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

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

1. attēls. Kaplāna-Meijera līknes, kas apkopo laiku līdz slimības uzliesmojumam pētījumā nr-axSpA II



Piezīme: P = placebo (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = adalimumabs riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)).

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

Līdz 68. nedēļai pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar adalimumabu, bija statistiski nozīmīgi lielāka aktīvās nr-axSpA pazīmju un simptomu uzlabošanās, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu un pārtrauca dalību pētījuma dubultaklajā periodā (14. tabula).

14. tabula.
Efektivitātes atbildes reakcija pētījuma nr-axSpA II placebo kontrolētā periodā

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

^a vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.

^b Sākotnējais stāvoklis tiek definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientiem ir aktīva slimība.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits.

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

***, ** Statistiski nozīmīgi ar $p < 0,001$ un $< 0,01$, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

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

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

15. tabula.
ACR atbildes reakcija placebo kontrolētajos 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/P	N/P
ACR 50				
12. nedēļa	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. nedēļa	6 %	39 %***	N/PZ	N/P
ACR 70				
12. nedēļa	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. nedēļa	1 %	23 %***	N/P	N/P

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

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

N/P nav piemērojams.

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

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

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, kas izteikts kā mTSS (vidējais $\pm$ SN) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo tāvokli, $0,8 \pm 2,5$, placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84 % ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai (n = 102), nebija radiogrāfiskas progresēšanas arī 144. terapijas nedēļā.

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem tika konstatēta statistiski nozīmīga fiziskās funkcijas uzlabošanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, vērtējot pēc HAQ un Īsāso veselības aptaujas anketu (SF 36), salīdzinot ar placebo. Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

Psoriāze

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

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

II psoriāzes pētījumā (CHAMPION) adalimumaba efektivitāte un drošums tika *salīdzināta ar* metotreksātu un placebo 271 pacientam. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX devu 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo devu 80 mg adalimumaba, kam seko 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) 16 nedēļas. Dati, lai salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16 nedēļu ilgās terapijas, nav pieejami. Pacienti, kuri saņēma MTX un kuri 8. un/vai 12. nedēļā sasniedza $\geq$ PASI 50 reakciju, turpmāk devu vairs nepalielināja. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais PGA novērtējuma punktu skaits bija no “viegla” (< 1 %) līdz “vidēji smaga” (48 %), “smaga” (46 %) un “ļoti smaga” (6 %).

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

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

16. tabula.

Ps pētījuma I (REVEAL) efektivitātes rezultāti 16 nedēļā

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumabs 40 mg, katru otro nedēļu N=814 n (%)
--	---------------------------	---

≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniegza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra koriģētais rādītājs		
^b p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo		

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

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

Psoriāzes pētījumā I, 28 % pacientu, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija, un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti placebo saņemšanai, salīdzinot ar 5 %, kuri turpināja lietot adalimumabu, p < 0.001, novēroja “adekvātas atbildes reakcijas zudumu” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un pirms 52. nedēļas, bija mazāks par PASI 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuri zaudēja adekvātu atbildes reakciju pēc atkārtotas randomizācijas placebo grupā, un kuri pēc tam tika iekļauti atklātā pētījuma pagarinājumā, attiecīgi 38 % (25/66) un 55 % (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc 12 un 24 nedēļu atkārtotas ārstēšanas.

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

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laiku līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai PGA) mediānu aptuveni 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā nevienam no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija PGA atbildes reakcija “tīrs” vai “minimāls”, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija recidīvs atcelšanas laikā (69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107]) pacientiem, kuriem attiecīgi bija recidīvs un nebija recidīvs iatcelšanas periodā). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas ārstēšanas laikā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX

(pētījums II), tika pierādīta DLQI (Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss). Pētījumā I arī nozīmīgi uzlabojās SF-36 fiziskās un garīgās komponentes kopīgā novērtējuma punktu skaits, salīdzinot ar placebo.

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika *salīdzināti* adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” uz plaukstām un/vai pēdām, salīdzinot 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 un smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg reizi divās nedēļās (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas), vai placebo 26 nedēļas, kam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra modificēto nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 19. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ($\text{KVL} \geq 10\%$ (60 % pacientu) un $\text{KVL} < 10\%$ un $\geq 5\%$ (40 % pacientu)).

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēti randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma pagarinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa*, (HS), kuriem bija nepanesība, kontrindikācija vai nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu ilgu sistēmisku antibiotiku terapijas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti ar II vai III stadijas slimību pēc Hērlija (*Hurley*) ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisīgiem mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika novērtēti 307 pacienti 2 ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma

placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nedēļu, sākot no 4. nedēļas līdz 11. nedēļai. Antibiotiku vienlaicīgi lietošana pētījuma laikā nebija atļauta. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri A periodā saņēma adalimumabu, tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. līdz 35. nedēļai adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacienti, kuri bija randomizēti placebo lietošanai A periodā, B periodā saņēma adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti 2 ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 160 mg sākotnējā devā 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nedēļu, sākot no 4. nedēļas līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3 % pacientu turpināja lietot iekšķīgi lietojamās antibiotikas. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri A periodā saņēma adalimumabu, tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. līdz 35. nedēļai adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacienti, kuri bija randomizēti placebo lietošanai A periodā, tika iedalīti placebo grupā B periodā.

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

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisušu bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršana, kā arī fistulu drenāža tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (HiSCR; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšanās vismaz par 50 % bez abscesa skaita un fistulu drenāžas palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistīto ādas sāpju mazināšanos novērtēja, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk 11 punktu skalā.

Nozīmīgi lielāks procentuālais pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza HiSCR 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam procentuālajam pacientu īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 19. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

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

	HS pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % ādas sāpju samazināšanās ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7 %)**
* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo no visiem randomizētajiem pacientiem. No pacientiem ar HS saistīto ādas sāpju novērtējumu sākotnējā stāvoklī ≥ 3, pamatojoties uz skaitliskā vērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = stiprākās ādas sāpes, kādas Jūs varat iedomāties.				

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu ievērojami samazināja abscesu saasināšanās un fistulu drenāžas risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar adalimumaba grupu, bija aptuveni divreiz lielāks to pacientu īpatsvars, kuriem saasinājās abscess (attiecīgi 23,0 %, salīdzinot ar 11,4 %) un fistulu drenāža (attiecīgi 30,0 %, salīdzinot ar 13,9 %).

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

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšanu pārtrauca (skatīt 20. tabulu).

20. tabula.

Pacientu procentuālais īpatsvars^a, kuri sasniedza *HiSCR*^b 24. un 36. nedēļā pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba lietošanas katru nedēļu

	Placebo (ārstēšanas pārtraukšan a) 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 %)
Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg devu katru nedēļu pēc 12 nedēļu ārstēšanas. Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai vai bez uzlabošanās, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.			

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu 12. nedēļā un kuri saņēma 40 mg terapiju katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 48. nedēļā bija 68,3 % un 96. nedēļā bija 65,1 %. Igstošasa ārstēšanas ar adalimumabu 40 mg devu katru nedēļu 96 nedēslaiķā neatklāja jaunas drošuma atrades.

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

Krona slimība

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's Disease Activity Index; CDAI*) ≥ 220 un ≤ 450) randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos. Vienlaicīgi tika atļautas stabilas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas, un 80 % pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā *CDAI* < 150) tika novērtēta divos pētījumos, KS I pētījumā (CLASSIC I) un KSD II pētījumā (GAIN). KS pētījumā I 299 ar TNF antagonistu iepriekš neārstēti pacienti tika randomizēti vienā no četrām ārstēšanas grupām; placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg

adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā un 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS II pētījumā 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesība, tika randomizēti vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika novērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti 0. nedēļā atklāti saņēma 80 mg 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 klīnisko atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija klīniskās atbildes reakcijas. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 21. tabulā.

21. tabula.

Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcijas (pacientu procentuālais īpatsvars)

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

KS pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu bija klīniskā atbildes reakcija, un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem bija klīniska atbildes reakcija 4. nedēļā, 48 % iepriekš bija pakļauti citu TNF antagonistu iedarbībai. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās TNF antagonista iedarbības.

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

22. tabula.

Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*

Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	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.

^a No tiem, kas sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas 4. nedēļā, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri lietoja placebo balstdevu. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapija, kas turpinājās ilgāk par 12 nedēļām, neizraisīja ievērojami vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

Vairāku adalimumaba devu drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Mayo indekss no 6 līdz 12 ar endoskopijas apakšrezultātu no 2 līdz 3).

UC-I pētījumā 390 iepriekš ar TNF antagonistu neārstēti pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo 0. nedēļā un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas pacienti abās adalimumaba grupās saņēma 40 mg katru otro nedēļu. 8. nedēļā tika novērtēta klīniskā remisija (definēta kā Mayo indekss ≤ 2 bez apakšrezultāta > 1).

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

Pacientiem, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, atbilstoši nozīmīgi lielākā procentuālā īpatsvarā pētījumā UC-I (attiecīgi 18 % salīdzinājumā ar 9 %, p=0,031) un pētījumā UC-II (17 % salīdzinājumā ar 9 %, p=0,019). Pētījumā UC-II, starp tiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, kuriem bija remisija 8. nedēļā, 21/41 (51 %) bija remisija 52. nedēļā.

Rezultāti no kopējās UC-II pētījuma populācijas ir parādīti 23. tabulā.

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

	Placebo	Adalimumabs 40 mg, katru otro nedēļu
52. nedēļa	N=246	N=248
klīniskā atbildes reakcija	18 %	30 %*
klīniska remisija	9 %	17 %*
gļotādu dzīšana	15 %	25 %*
remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. un 52. nedēļa		
ilgstoša atbildes reakcija	12 %	24 %**
ilgstoša remisija	4 %	8 %*
ilgstoša gļotādu dzīšana	11 %	19 %*

Klīniskā remisija ir Mayo indekss ≤ 2 bez apakšskalas novērtējuma vērtības > 1 ;

Klīniskā atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazināšanās ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1;

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

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

^a No tiem, kas sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

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

Aptuveni 40 % pacientu UC-II pētījumā pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba efektivitāte šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši TNF antagonistus. Pacientiem, kuriem iepriekšējā ārstēšana ar anti-TNF bija neveiksmīga, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % placebo grupā un 10 % adalimumaba grupā.

Pacientiem no pētījumiem ar 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.

Hospitalizācijas rādītāji

52 nedēļu laikā UC-I un UC-II pētījumā ar adalimumabu ārstētajai grupai tika novērots zemāks visu iemeslu hospitalizācijas un ar ČK saistītu hospitalizāciju rādītājs, salīdzinot ar placebo grupu. Visu iemeslu hospitalizācijas skaits adalimumaba ārstēšanas grupā bija 0,18 uz pacientgadu *salīdzinājumā ar* 0,26 uz pacientgadu placebo grupā un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 uz pacientgadu *salīdzinājumā ar* 0,22 uz pacientgadu.

Dzīves kvalitāte

Pētījumā UC-II ārstēšana ar adalimumabu uzlaboja iekaisīgu zarnu slimību anketas (IBDQ) rādītājus.

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, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika atļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga lietošana.

UV pētījumā I novērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neskatoties uz ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (perorālā prednizona deva 10 līdz 60 mg/dienā). Visi pacienti pētījuma sākumā 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

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

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

Pacienti, kuri pabeidza pētījumus UV I un UV II bija piemēroti iekļaušanai nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnēji plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem bija atļauts turpināt lietot pētāmās zāles pēc 78. nedēļas, kamēr viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos iegūtie rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos tika konstatēta agrīna un ilgstoša adalimumaba ietekme uz ārstēšanas neveiksmes rādītāju salīdzinājumā ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

Analīzes ārstēšana	N	Neveiksme N (%)	Laika līdz neveiksmei mediāna (mēneši)	RA ^a	RA TI 95 % ^a	p vērtība ^b
laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tās pētījumā UV I						
primārā analīze (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
primārā analīze (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

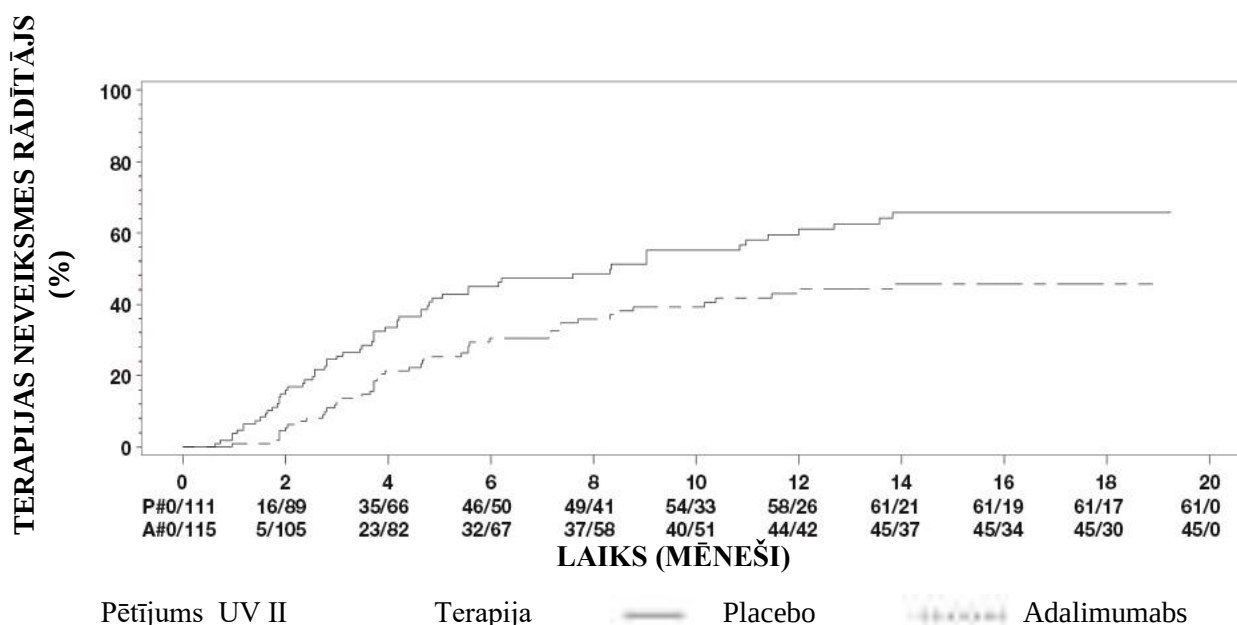
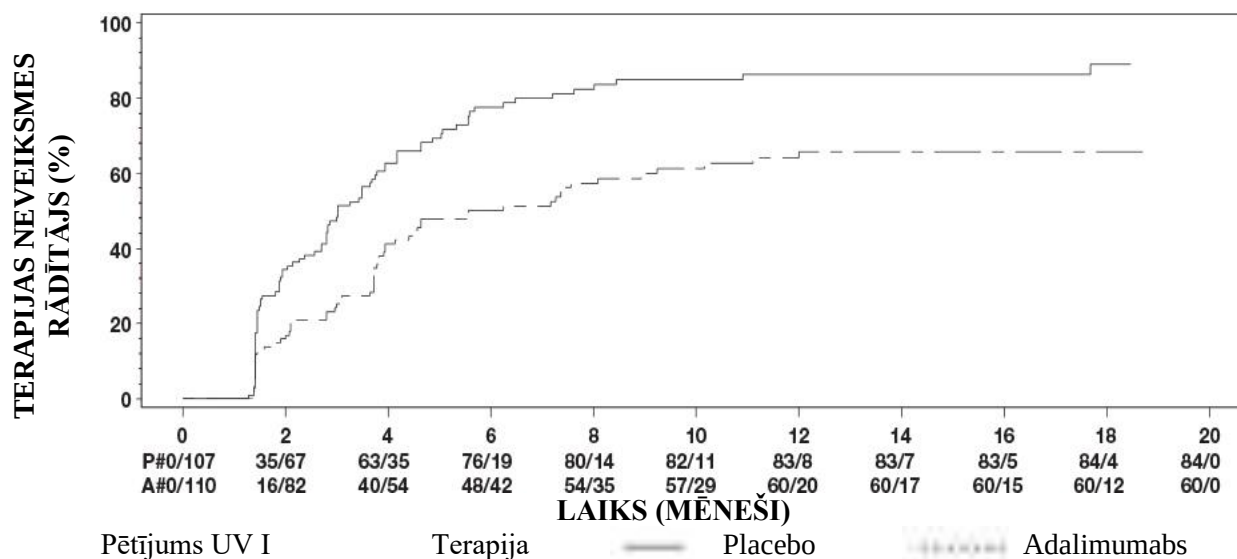
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba un placebo RA no proporcionāla riska regresijas ar ārstēšanu kā faktoru.

^b Divpusēja *P* vērtība no *log rank* testa.

^c NE = nav novērtējams. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto pacientu.

2. attēls: Kaplāna-Meijera likne, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai vēlāk (pētījums UV I) vai 2. nedēļā un vēlāk (pētījums UV II)



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

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai ārstēšanas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas tikai redzes asumam, bet pārējās sastāvdaļas skaitliski bija labākas adalimumaba grupā.

No 424 pētāmajām personām, kas bija iekļautas nekontrolētā ilgtermiņa UV un UV II pētījumu pagarinājumā, 60 pētāmās personas tika uzskatītas par nepiemērotām (piemēram, novirzes vai diabētiskās retinopātijas izraisītu komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ), un tās tika izslēgtas no primārās efektivitātes analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 novērtējamie pacienti (74 %) saņēma

ārstēšanu ar adalimumabu 78 nedēlas ilgā atklātā ārstēšanā. Pamatojoties uz novēroto datu pieeju, 216 (80,3 %) bija miera stāvoklī (nav aktīvu iekaisuma bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$) ar vienlaicīgi lietoto steroīdu devu $\leq 7,5$ mg dienā un 178 (66,2 %) bija bez steroīdiem. 78. nedēļā BCVA uzlabojās vai saglabājās (pasliktināšanās par < 5 zīmēm) 88,6 % acu. Dati, kas iegūti pēc 78. nedēļas, kopumā atbilda šiem rezultātiem, bet pēc šī laika samazinājās iekļauto pētāmo personu skaits. Kopumā starp pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18 % pārtrauca dalību blakusparādību dēļ un 8 % sakarā ar nepietiekamu atbildes reakciju uz adalimumaba terapiju.

Dzīves kvalitāte

Abos klīniskajos 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

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

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

Anti-adalimumaba antivielas tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%) un 19/478 pacientiem ar čūlaino kolītu (3,9%).

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

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

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

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

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

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

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

Pediātriskā populācija

Juvenīlais idiopātiskais artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenīlais idiopātiskais artrīts (pJIA)

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

pJIA I

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

25. tabula

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

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

Pacienti, kuriem bija pediātriskā ACR 30 reakcija 16. nedēļā, bija piemēroti randomizācijai dubultklā (DB) fāzē un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz maksimāli 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu papildus 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ≥ 3 no 6 pediātriskajiem ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $> 30\%$ vairāk nekā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma laikā pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātajā pagarinājuma fāzē.

26. tabula.

Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	M TX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 reakcija (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektivitātes rezultāti				
Dubultakls 32 nedēļas	Adalimumabs/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)

Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	>32 nedēļas	20 nedēļas	>32 nedēļas	14 nedēļas

^a Ped ACR 30/50/70 atbildes reakcija 48. nedēļā bija ievērojami lielāka nekā pacientiem, kas ārstēti ar placebo.

^b p = 0,015.

^c p = 0,031.

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

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

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg) ar vidēji smagu un smagu, aktīvu poliartikulāru JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu vienas devas veidā s.c. injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā lielākā daļa pētāmo personu vienlaicīgi lietoja MTX, retāk lietojot kortikosteroīdus vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.

12. un 24. nedēļā PedACR30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5 % un 90,0 %, izmantojot novēroto datu pieeju. Procentuālais pacientu īpatsvars ar PedACR50/70/90 12. un 24. nedēļā bija attiecīgi 90,3 %/61,3 %/38,7 % un 83,3 %/73,3 %/36,7 %. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatriiskā ACR 30) 24. nedēļā (n=27 no 30 pacientiem), pediatriiskā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu šajā laika periodā. Kopumā 20 pētāmās personas tika ārstētas 60 nedēļas vai ilgāk.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā 46 pediatriiskiem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) maksimāli līdz 40 mg vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 24 mg/m² ĶVL maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazināšanos -62,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz pētījuma līdz 156. nedēļai. Lai gan nebija statistiski nozīmīgi, vairumam pacientu novēroja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas uzlabošanās.

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāti novērtēja randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklaino psoriāzi (kas definēta ar $PGA \geq 4$ vai $> 20\%$ $\dot{K}VL$ iesaiste vai $> 10\%$ $\dot{K}VL$ iesaiste ar ļoti biežiem bojājumiem vai $PASI \geq 20$ vai ≥ 10 ar klīniski nozīmīgu sejas, dzimumorgānu vai plauktu/pēdu iesaisti), kas netika adekvāti kontrolēti ar lokālu terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

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

27. tabula.
Pediatrikās perēklainās psoriāzes efektivitātes rezultāti 16 nedēļā

	MTX ^a N=37	Adalimumabs 0,8 mg/kg, katru otro nedēļu N=38
$PASI\ 75^b$	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: tīrais/minimālais ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksāts		
^b $P=0,027$, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX		
^c $P=0,083$, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX		

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

Pētījuma atklātajā periodā $PASI\ 75$ un PGA tīrs vai minimāls reakcijas saglabājās līdz pat 52 papildu nedēļām bez jaunām drošuma atradēm.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte pusaudžu vecuma pacientu ar HS ārstēšanai tiek prognozēta, pamatojoties uz pierādītu efektivitāti un iedarbības un atbildes reakcijas saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu iedarbība ir būtībā līdzīgi kā pieaugušajiem, kuri pakļauti tādai pašai zāļu iedarbībai. Ieteicamās adalimumaba devas drošums pusaudžu vecuma HS pacientu populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma profilu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskajā pētījumā, lai novērtētu indukcijas un uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas ($< 40\text{ kg}$ vai $\geq 40\text{ kg}$) 192 pediatriem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30 . Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai tradicionālajai KS terapijai (ieskaitot kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt zudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesība.

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

4. nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, pamatojoties uz ķermeņa masu šajā laikā, lai saņemtu vai nu mazas, vai standarta uzturošās terapijas shēmu, kā parādīts 28. tabulā.

28. tabula. Uzturošās terapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskā remisija un klīniskā atbildes reakcija (definēta kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem no sākotnējā stāvokļa) ir attēlota 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītāji ir norādīti 30. tabulā.

29. tabula. Pediatrikais KS pētījums PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija			
	Standarta deva 40/20 mg katru otro nedēļu N = 93	Maza deva: 20/10 mg katru otro nedēļu N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klīniskā atbildes reakcija	59,1 %	48,4 %	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klīniskā atbildes reakcija	41,9 %	28,4 %	0,038
* standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība			

30. tabula. Pediatrikais KS pētījums Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulu remisija			
	Standarta deva	Maza deva	P vērtība ¹
Pārtraukti kortikosteroīdi	N= 33	N=38	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana²	N=60	N=57	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulu remisija³	N=15	N=21	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

1. standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.
2. Imūnsupresantu terapiju pēc pētnieka ieskatiem varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk, ja pētāmā persona atbilda klīniskās atbildes reakcijas kritērijiem.
3. definēta kā visu to fistulu slēgšana, kas drenējās sākotnējā stāvoklī, vismaz 2 secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

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

Abās ārstēšanas grupās tika novēroti arī statistiski un klīniski nozīmīgi dzīves kvalitātes rādītāju (ieskaitot IMPACT III) uzlabošanas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

100 pacienti (n=100) kuri bija piedalījušies Krona slimības ārstēšanas bērniem pētījumā, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 5 gadiem adalimumaba terapijas 74,0 % (37/50) no pētījumā atlikušajiem 50 pacientiem turpināja būt klīniskā remisijā un 92,0 % (46/50) pacientu joprojām bija klīniskā atbildes reakcija uz PCDAI.

Čūlainais kolīts bērniem

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

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

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

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

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

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

52. nedēļā klīniskā remisija uz PMI 8. nedēļas respondentiem, klīniskā atbildes reakcija uz PMI (definēta kā Meijo indekss samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ no sākotnējā līmeņa) 8. nedēļas

respondentiem, gļotādas dziļšana uz PMI (definēta kā Meijo indekss punktu skaits ≤ 1) 8. nedēļas respondentiem, klīniskā PMI remisija 8. nedēļas remitētājiem un subjektu īpatsvars bez kortikosteroīdu remisijas PMI 8. nedēļas respondentiem tika novērtēts pacientiem, kuri saņēma adalimumabu ar dubultmaskēto maksimālo devu 40 mg. (0,6 mg /kg) un maksimāli 40 mg ew (0,6 mg /kg) uzturošās devas (32. tabula).

32. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Adalimumabs^a Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Adalimumabs^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
--	---	--

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

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (33. tabula).

33. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

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

2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem.
3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

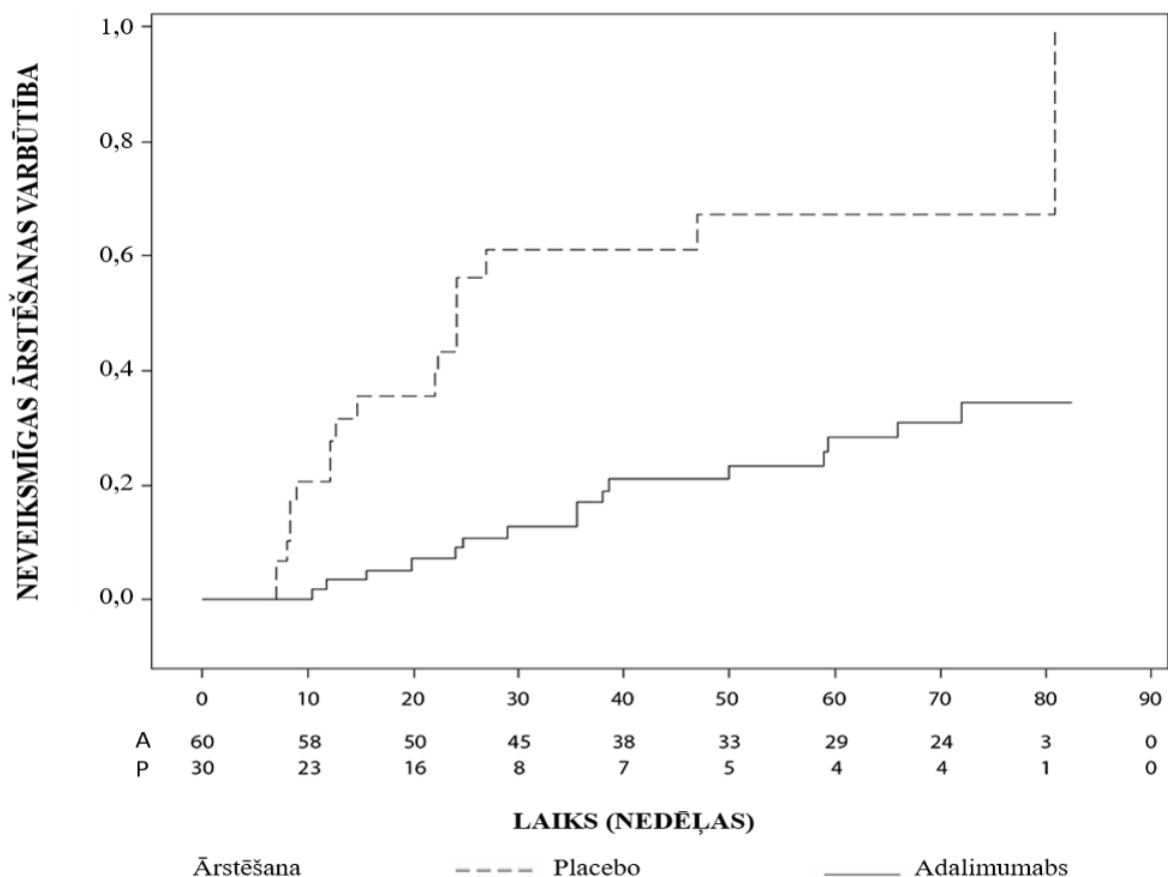
Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciозs priekšējās kameras uveīts. Pacienti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

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

Klīniskā atbildes reakcija

Adalimumabs būtiski aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei, salīdzinot ar placebo (skatīt 3. attēlu, $P < 0,0001$, pamatojoties uz *log rank* testu). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75 %) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība ($RA = 0,25$ [95 % TI: 0,12, 0,49]).

3. attēls. Kaplāna-Meijera līknes, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pediatrikajā uveīta pētījumā



Piezīme: P = placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A = adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļede

Pēc vienas 40 mg devas subkutānas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļede bija lēna un maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta aptuveni 5 dienās pēc ievadīšanas. Adalimumaba vidējā absolūtā biopieejamība, kas noteikta trīs pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64 %. Pēc vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas diapazonā no 0,25 līdz 10 mg/kg koncentrācijas bija proporcionālas devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas klirensa diapazons bija no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem, un vidējais terminālais fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinovālajā šķidrumā vairākiem reimatoīdā artrīta pacientiem bija 31 – 96 % no koncentrācijas serumā.

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

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

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kuri bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg, kuri saņēma adalimumaba devu 24 mg/m², vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) adalimumabam bez vienlaicīgi lietota metotreksāta un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) katru otro nedēļu subkutāni pacientiem, kuriem bija ar entezītu saistīts artrīts, kas bija no 6 līdz 17 gadus veci, adalimumaba vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija (vērtības, kas izmērītas 24. nedēļā) serumā bija 8,8 ± 6,6 µg/ml bez vienlaicīgi lietota metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 µg/ml ar vienlaicīgi lietotu metotreksātu.

Pēc 40 mg adalimumaba subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem pacientiem, kuri nav rentgenogrāfiski apstiprināti aksiālā spondiloartrīta pacienti, vidējā (±SN) līdzsvara stāvokļa koncentrācija 68. nedēļā bija 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija 5 µg/ml adalimumaba 40 mg ik pēc otras nedēļas monoterapijas laikā.

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

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa* adalimumaba 160 mg deva 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 7 – 8 µg/ml 2. nedēļā un 4. nedēļā. Ārstēšanas ar adalimumabu 40 mg reizi nedēļā vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība uz pusaudžu HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (pediatrijas psoriāze, juvenlais idiopātiskais artrīts, pediatrikā Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Ieteicamais pusaudžu HS dozēšanas grafiks ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba iedarbību var ietekmēt ķermeņa augums, pusaudži ar lielāku ķermeņa masu un neadekvātu reakciju var gūt labumu no ieteicamās 40 mg devas lietošanas pieaugušajiem katru nedēļu.

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

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu KS adalimumaba indukcijas deva atklātāmarķējuma pētījumā bija attiecīgi 160/80 mg vai 80/40 mg 0. un 2. nedēļā, atkarībā no ķermeņa masas ierobežojuma 40 kg. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu standarta devas (40/20 mg katru otro nedēļu), vai mazas devas (20/10 mg katru otro nedēļu) uzturošās ārstēšanas grupās, ņemot vērā viņu ķermeņa masu. Vidējā (±SD) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā, kas sasniegta 4. nedēļā, bija 15,7 ± 6,6 µg/ml pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 40 kg (160/80 mg) un 10,6 ± 6,1 µg/ml pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kuri palika randomizētajā terapijā, vidējā (±SD) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija 9,5 ± 5,6 µg/ml standarta devu grupā un 3,5 ± 2,2 µg/ml zemas devas grupā. Vidējā zemākā koncentrācija tika uzturēta pacientiem, kuri 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ik pārnedēļas uz iknedēļas devu,

adalimumaba vidējā ($\pm$ SD) koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, reizi nedēļā) un $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, reizi nedēļā).

Pacientiem ar čūlaino kolītu adalimumaba 160 mg piesātinošā deva 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 12 μ g/ml. Tika novērots vidējais līdzsvara stāvokļa vidējais līmenis aptuveni 8 μ g/ml čūlainā kolīta pacientiem, kuri saņēma uzturošo devu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu.

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

Pieaugušajiem pacientiem ar uveītu, 80 mg adalimumaba piesātinošā deva 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, sākot no 1. nedēļas, vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija bija aptuveni 8 līdz 10 μ g/ml.

Adalimumaba iedarbība pediatrikā uveīta pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, balstoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (pediatrijas psoriāze, juvenlais idiopātiskais artrīts, pediatrikā Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniskās iedarbības dati par piesātinošās devas lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Paredzamā iedarbība norāda, ka bez metotreksāta piesātinošā deva var izraisīt sākotnējo sistēmiskās iedarbības pieaugumu.

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

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

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

Tika konstatēta ar adalimumaba iedarbību saistīta reakcija starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti pediatriem pacientiem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi, attiecīgi PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls. PASI 75 un PGA tīrs vai nedaudz palielināts, pieauga, palielinot adalimumaba koncentrāciju, abi ar līdzīgu šķietamu EC50 aptuveni 4,5 μ g/mL (95 % TI 0,4–47,6 un 1,9–10,5 attiecīgi).

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem par vairāk nekā 1300 RA pacientiem atklāja augstāku adalimumaba šķietamā klīrensa tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Pēc ķermeņa masas atšķirību pielāgošanas dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīvā adalimumaba līmenis serumā (nesaistīts ar antivielām pret adalimumabu, AAA) pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

5.3 Prekliniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Etiķskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Glicīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

Viena Yuflyma pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce var tikt uzglabāta temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 31 dienas. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 31 dienu laikā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomers).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,4 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm.
- 2 pilnšļircēs (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti.
- 4 pilnšļircēs (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti.
- 6 pilnšļircēs (0,4 ml sterila šķīduma), katra ar 1 spirta salveti.

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu

Šļirce ir izgatavota no I tipa stikla ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomērs).

Iepakojumi:

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

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pilnšļirci lietošanai pacientiem. Šļirce pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē ir izgatavota no 1. tipa stikla ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomērs).

Iepakojumi:

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra 0,8 ml vienas devas pilnšļircē satur 80 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē satur 80 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonālā anti-viela, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Yuflyma kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts :

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

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

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

Psoriāze

Yuflyma ir indicēts vidēji smagas un smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir piemēroti sistēmiskai terapijai.

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Krona slimība

Yuflyma ir indicēts vidēji smagas un smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un atbilstošu terapijas kursu ar kortikosteroīdiem un/vai imūnsupresantiem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Krona slimība bērniem

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

Čūlainais kolīts

Yuflyma ir paredzēts vidēji smaga un smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Čūlainais kolīts bērniem

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

Uveīts

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

Uveīts bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Yuflyma jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistam ar pieredzi tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts Yuflyma. Pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

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

Yuflyma lietošanas laikā jāizvēlas optimālas vienlaicīgi lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Yuflyma deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katru otro nedēļu vienreizējas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot glikokortikoidus, salicilātus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus vai pretsāpju līdzekļus. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kuriem samazinās atbildes reakcijas uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

Psoriāze

Ieteicamā Yuflyma deva pieaugušiem pacientiem ir sākotnēja 80 mg deva, ko ievada subkutāni, kam seko 40 mg subkutāni katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Ir pieejams Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē uzturošā deva.

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Yuflyma deva dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg, 1. dienā (ievada kā divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai kā viens 80 mg injekcijas divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg divas nedēļas vēlāk 15. dienā. Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpina ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg devu katru otro nedēļu. Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot antibiotikas. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir ieteicams katru dienu veikt HS bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana jāpārtrauc, Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu var atkal atsākt lietot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Krona slimība

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

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

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

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

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

Čūlainais kolīts

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

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

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

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

Uveīts

Ieteicamā Yuflyma 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 adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Ārstēšanu ar Yuflyma var uzsākt kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt saskaņā ar klīnisko praksi, sākot divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Adalimumabs šajās pacientu populācijās nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediatriskā populācija

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

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

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

Ieteicamā Yuflyma deva ir 80 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

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

Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā ar Yuflyma var turpināt lietot antibiotikas. Ārstēšanas laikā ar Yuflyma ir ieteicams katru dienu veikt HS bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana ir pārtraukta, Yuflyma lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Krona slimība bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar Krona slimību vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula.
Adalimumaba deva pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību

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

	Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz terapiju, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	nedēļu
--	---	--------

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

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Čūlainais kolīts bērniem

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

2. tabula.
Yuflyma deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

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

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

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

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

Uveīts bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (3. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pediatrikā uveīta gadījumā nav pieredzes par ārstēšanu ar adalimumabu bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

3. tabula.

Yuflyma deva pediatriem pacientiem ar uveītu

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

Uzsākot ārstēšanu ar Yuflyma, vienu nedēļu pirms uzturošas terapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz < 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Ieteicams katru gadu novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Yuflyma lieto subkutānas injekcijas veidā.

Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Yuflyma ir pieejams citos stiprumos un zāļu formās.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām. Traucēta plaušu darbība var paaugstināt infekciju attīstības risku. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas, tās laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, novērošana ir jāturpina visā šajā periodā.

Ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām, ieskaitot hroniskas vai lokalizētas infekcijas, līdz infekcijas tiek kontrolētas. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ir ceļojuši vietās ar augstu tuberkulozes vai endēmisko mikožu risku, piemēram, histoplazmozes, kokcidiomikozes vai blastomikozes risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Yuflyma terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Yuflyma rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam parādās jauna nopietna infekcija vai sepse, Yuflyma lietošana ir jāpārtrauc, un jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai kuriem ir pamatslimības, kas var radīt noslieci uz infekciju, ieskaitot vienlaicīgu imūnsupresīvu zāļu lietošanu.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, baktēriju, mikobaktēriju, invazīvu sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citu oportūnistisku infekciju, piemēram, listeriozi, legionelozi un pneimocistozi.

Citas smagas infekcijas, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ietver pneimoniju, pielonefrītu, septisku artrītu un septicēmiju. Ziņots par hospitalizāciju vai letāliem iznākumiem, kas saistīti ar infekcijām.

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā reaktivāciju un jaunu tuberkulozes parādīšanos. Ziņojumi ietvēra plaušu un ārpusplaušu (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms terapijas ar Yuflyma uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (“latenta”) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares un iepriekšējas un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., ādas tuberkulīna tests un krūškurvja rentgens) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšana un rezultātus jāreģistrē pacienta atgādinājumu kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testa rezultātu risku, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti..

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

Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība.

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

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas ir jāsāk atbilstoša profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiska terapija pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, neskatoties uz negatīvu tuberkulozes testu, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav iespējams apstiprināt atbilstošu ārstēšanas kursu.

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

Pacientiem jābūt informētiem, ka jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības, ja Yuflyma terapijas laikā vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdenumi).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lietoja adalimumabu, ir novērotas oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā invazīvas sēnīšu infekcijas. Pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas ne vienmēr tika atpazītas, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažreiz izraisīja letālu iznākumu.

Pacientiem, kuriem parādās pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti vai cita nopietna sistēmiska slimība ar vai bez vienlaicīga šoka, ir jāapsver iespējama invazīva sēnīšu infekcija un ir nekavējoties jāpārtrauc Yuflyma lietošana. Šiem pacientiem empīriskās pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

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

HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Yuflyma, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami pietiekami dati par to pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonistu terapiju, lai novērstu HBV reaktivāciju. Pacientiem, kuriem attīstās HBV reaktivācija, Yuflyma lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu terapiju.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonisti, tai skaitā adalimumabs, retos gadījumos ir saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu slimību, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes neirīta, un perifēro demielinizējošu slimību, tai skaitā Gijēna-Barē sindromu, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar iepriekš esošiem vai nesen atklātiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem; ja rodas kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Yuflyma lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumabu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Alerģiskas reakcijas, kas nav smagas, bet ir saistītas ar adalimumabu, klīnisko pētījumu laikā bija retākas. Pēc adalimumaba lietošanas ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā par anafilaksi. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, Yuflyma lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīna līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B, NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leukocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoprolifērāvi traucējumi

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomas gadījumu, nekā kontroles grupas pacientiem.

Tomēr šie gadījumi bija reti. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ir ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgo audzēju risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadus veciem), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (ārstēšanas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), tai skaitā adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, kas parasti saistīti ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim retajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tas parasti ir letāls. Daži no šiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem bija gados jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Yuflyma kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem 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 šo pacientu ārstēšanu ar Yuflyma, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un jo īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija vai psoriāzes terapija ar PUVA terapiju anamnēzē, pirms ārstēšanas ar Yuflyma un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ir ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja cita TNF antagonista, infliksimaba, lietošanu pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tādēļ, 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 karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāro sklerozējošo holangītu), vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms terapijas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Šajā novērtējumā ir jāiekļauj kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

Lietojot TNF antagonistus, ir ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem, tai skaitā aplastisku anēmiju. Saistībā ar adalimumaba lietošanu ir ziņots par asinsrades sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums) Yuflyma lietošanas laikā. Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām ir jāapsver Yuflyma terapijas pārtraukšana.

Vakcinācijas

Pētījumā 226 pieaugušām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīgas antivielu atbildes reakcijas uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcināciju. Dati par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriskiem pacientiem pirms Yuflyma terapijas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem Yuflyma, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Par sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos ziņots arī pacientiem, kuri lietoja adalimumabu. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas), lietojot Yuflyma, ir jāievēro piesardzība. Yuflyma ir kontrindicēts vidēji smagas un smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni, vai pasliktinās sastrēguma sirds mazspējas simptomi, ārstēšana ar Yuflyma ir jāpārtrauc.

Autoimūnie procesi

Ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Adalimumaba ilgtermiņa ārstēšanas ietekme uz autoimūno slimību attīstību nav zināma. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Yuflyma parādās simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgu sindromu, un pacientam ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst turpināt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisko DMARD vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot anakinru un citu TNF antagonistu, etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas bez papildu klīniska ieguvuma, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras kombināciju ar citiem TNF-antagonistiem lietošanas gadījumā. Tādēļ adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Adalimumaba vienlaicīga lietošana ar citiem bioloģiskiem DMARD (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamo paaugstināto infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska operācija

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, ir jāņem vērā adalimumaba ilga eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram ir nepieciešama ķirurģiska operācija Yuflyma lietošanas laikā, rūpīgi jānovēro, vai neatīstās infekcija, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir ierobežota.

Tievo zarnu nosprostošanās

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediatriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Nātrija saturs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts reimatoīdā artrīta, poliarikulāra juvenilā idiopātiskā artrīta un psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri lietoja adalimumabu monoterapijā, un pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja metotreksātu. Antivielu veidošanās bija mazāka, lietojot adalimumabu vienlaicīgi ar metotreksātu salīdzinājumā ar lietošanu monoterapijā. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja paaugstinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Adalimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīgi bioloģisko DMARD vai TNF-antagonistu lietošana”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Liels skaits (aptuveni 2100) prospektīvi apkopotu datu par grūtniecību, kas pakļautas adalimumaba iedarbībai ar zināmiem dzīvi dzimušu bērnu iznākumiem, ieskaitot vairāk nekā 1500, kas bija pakļautas iedarbībai pirmajā trimestrī, neuzrāda jaundzimušo malformāciju rādītāja palielināšanos.

Prospektīvā kohortas reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (CD), kuras tika ārstētas ar adalimumabu vismaz pirmajā trimestrī, un 120 sievietes ar RA vai CD, kuras netika ārstētas ar adalimumabu. Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu iedzimtu defektu izplatība. Grūtniecību, kas beidzas ar vismaz vienu piedzimušu dzīvu bērnu ar nozīmīgu iedzimtu defektu, rādītājs bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar RA un 5/74 (6,8 %), neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,31, 95 % TI 0,38–4,52) un 16/152 (10,5 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar CD un 3/32 (9,4 %) ārstētajām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,14, 95 % TI, CI 0,31–4,16). Koriģētā OR (ņemot vērā sākotnējā stāvokļa atšķirības) bija 1,10 (95 % TI 0,45–2,73), apvienojot RA un CD. Sekundārie mērķa kritēriji - spontānie aborti, nelieli iedzimti defekti, priekšlaicīgas dzemdības, auguma garums piedzimstot un smagas vai oportunistiskas infekcijas – izteikti neatšķīrās ar adalimumabu ārstētajām un neārstētajām sievietēm, un netika ziņots par nedzīvi dzimušajiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģijas ierobežojumi, tai skaitā mazs

paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem 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).

Tā kā adalimumabs inhibē TNF α , tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālas imūnās reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

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

Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija no publicētās literatūras liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti zemā koncentrācijā ar adalimumaba klātbūtni cilvēka pienā koncentrācijā no 0,1 % līdz 1 % no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, imūnglobulīna G olbaltumvielas zarnās tiek pakļautas proteolīzei un tām ir maza biopieejamība. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav sagaidāma. Līdz ar to Yuflyma var lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yuflyma maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots visbiežāk, ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta un muskuļu sāpes.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ir ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi.

Lietojot adalimumabu, ir ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportunistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā leikozi, limfomu un HSTCL).

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

Pediātriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un tas ir sniegts pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma tālāk redzamajā 4. tabulā: ļoti bieži $\geq (1/10)$; bieži $\geq (1/100)$ līdz $< (1/10)$; retāk $\geq (1/1000)$ līdz $< (1/100)$; reti $\geq (1/10\,000)$ līdz $< (1/1000)$; un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. Slejā OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija ir atrodamā citur 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā apakšējo 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 fascīts un jostas roze), ausu infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvo orgānu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportunistiskas infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālas infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu

un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*		karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgi audzēji
	Retāk	Limfoma**, norobežotu orgānu audzēji (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma ¹⁾ , Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīnā ādas karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma,
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Paaugstināta jutība, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu kompresija
	Retāk	Cerebrovaskulārs traucējums ¹⁾ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demyelinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, Gijēna-Barē sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi,

		konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, tinīts
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra arteriālā oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleirā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvēršanas slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un žultsakmeņi, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, Bhepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūns hepatīts ¹⁾

	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, zilumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāze, pārmērīga svīšana, alopēcija ¹⁾ , nieze
	Retāk	Svīšana naktī, rēta;
	Reti	Daudzformu eritēma ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmas sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā apsārtums injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, drudzis ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielas tests (tai skaitā antivielas pret divpavedienu dubultspirāles DNS), paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums ²⁾
Traumas, saindēšanās	Bieži	Dzišanas traucējumi

un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
--	--	--

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

** tai skaitā atklātie pētījumu pagarinājumi.

¹⁾ ieskaitot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveīts

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Injekcijas vietas reakcijas

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

Infekcijas

Pivotālos kontrolētajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekcijas rādītājs bija 1,51 uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas un sinusīts. Lielākā daļa pacientu turpināja adalimumaba lietošanu pēc infekcijas izzušanas.

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

Kontrolētos un atklātos pieaugušo un pediatrikos adalimumaba pētījumos tika ziņots par smagām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietver ziņojumus par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminētu un ārpusplaušu histoplazmozi, blastomikozi, kokcidiomikozi, pneimocistu, kandidozi, aspergilozi un listeriozi). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc terapijas uzsākšanas, un tie var liecināt par latentas slimības atjaunošanos.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatrikiem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi audzēji. Turklāt 192 pediatrikajiem pacientiem ar kopējo 498,1

pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. Adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu 93 pediatriem pacientiem ar 65,3 pacientgadu kopējo lietošanas pieredzi ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļu ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālo spondiloartrītu bez AS radiogrāfiskā 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 ārstētam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4, 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontroles grupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumabam un 3,8 mēneši ar kontroles zālēm ārstētiem 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 kontroles pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs bija 2,7 (1,4, 5,4) (95 % ticamības intervāls) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem. Limfomas rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2, 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, tai skaitā 6427 pacientus un ietverot vairāk nekā 26 439 pacientgadu, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientu gadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem, un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par retiem hepatolienālas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantiviēlas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantiviēlas. Šajos pētījumos 11,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvo kontroli ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā novēroja pozitīvus titrus. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos parādījās jaunas vilkēdei līdzīga sindroma klīniskās pazīmes. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un žultsceļu traucējumi

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4 – 17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6 – 17 gadus veci, ALAT līmenis paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontroli ārstēto pacientu. Lielākajā daļā gadījumu ALAT līmeņa paaugstināšanās radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviena ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

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

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

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

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

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

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

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatiopriņu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL–6) līmeņa pazemināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī to matricē metaloproteīnāžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā, kas izraisa audu remodelāciju, atbildīgu par skrimšļa bojājumu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērots šūnu, kas ekspresēja iekaisuma marķierus resnajā zarnā, skaita samazināšanās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Zarnu gļotādas endoskopiskajos pētījumos pierādīta gļotādu dzīšana ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Adalimumabs tika novērtēts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika novērtēts piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz 120 mēnešiem. Adalimumaba 40 mg/0,4 ml izraisītās sāpes injekcijas vietā tika novērtētas divos randomizētos, aktīvās kontroles, vienkārši maskētos, divu periodu krusteniskos pētījumos.

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci, un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, un kuriem nebija pietiekama efektivitāte, lietojot metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu, un kuriem metotreksāta deva saglabājās nemainīga no 10 līdz 25 mg devā katru nedēļu. Adalimumabu 20, 40 vai 80 mg devā vai placebo ievadīja 24 nedēļas katru otro nedēļu.

RA pētījumā II tika vērtēti 544 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. Adalimumaba 20 vai 40 mg devas tika ievadītas subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu ar placebo alternatīvās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļu laikā; placebo tika ievadīts katru nedēļu tikpat ilgi. Citi slimību modificējoši pretreimatisma līdzekļi nebija atļauti.

RA pētījumā III tika vērtēti 619 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci, un kuriem bijusi neefektīva atbildes reakcija uz metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg, vai kuriem bijusi 10 mg metotreksāta (katru nedēļu) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otra saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/metotreksāta katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV galvenokārt tika novērtēts drošums 636 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ar nosacījumu, ka terapija ir stabila vismaz 28 dienas. Šīs terapijas ietvēra metotreksātu, leflunomīdu, hidroksihlorohīnu, sulfasalazīnu un/vai zelta sāļus. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg adalimumaba vai placebo katru otro nedēļu.

RA pētījumā V novērtēja 799 iepriekš ar metotreksātu neārstētus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējās slimības ilgums mazāks par 9 mēnešiem). Šajā pētījumā tika novērtēta 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 tika iekļauti atklātā pagarinājuma fāzē, kurā 40 mg adalimumaba tika ievadīti katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

RA pētījumā VI un VII katrā tika vērtēti 60 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci. Iesaistītie pacienti bija adalimumaba 40 mg/0,8 ml pašreizējie lietotāji, un novērtēja viņu vidējās sāpes injekcijas vietā kā vismaz 3 cm (ar 0–10 cm VAS) vai arī bija bioloģiski iepriekš neārstēti pacienti, kuri sāka lietot adalimumabu 40 mg/0,8 ml. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu adalimumaba 40 mg/0,8 ml vai adalimumaba 40 mg/0,4 ml vienu devu, kam seko pretējās terapijas viena injekcija nākamajā devā.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumos I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. RA pētījumā III un V bija papildu primārais mērķa kritērijs pēc 52 nedēļām – slimības

progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III bija arī primārais mērķa kritērijs dzīves kvalitātes izmaiņas. RA pētījumā VI un VII primārais mērķa kritērijs bija sāpes injekcijas vietā uzreiz pēc injekcijas, nosakot ar 0–10 cm VAS.

ACR atbildes reakcija

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumaba, kas ievadīts katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

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

RA pētījumos I–IV visi atsevišķie ACR reakcijas kritēriju komponenti (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta slimības aktivitātes un sāpju novērtējums, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji uzlabojās 24 vai 26 nedēļās, salīdzinot ar placebo. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļās.

RA pētījuma III atklātā pētījuma pagarinājumā lielākā daļa pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājas līdz 10 gadu novērošanas periodā. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 114 pacienti turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No tiem, 86 pacientiem (75,4 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 72 pacientiem (63,2 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 41 pacientam (36 %) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 pacients 10 gadus lietoja adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. No tiem, 64 pacientiem (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstēti pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo, jau 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

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

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

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

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

52. nedēļā 42,9 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba/metotreksāta kombinēto terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6), salīdzinot ar 20,6 % pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju un 23,4 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Adalimumaba/metotreksāta kombinētā terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesenu diagnosticētu vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pētāmajām personām, kuras sākotnēji bija randomizētas, lai saņemtu adalimumaba monoterapiju vai adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju un kuras iesaistīja atklātā pētījuma pagarinājumā, 171 pētāmā persona pabeidza 10 gadu adalimumaba terapiju. No tiem 109 pacientiem (63,7 %) pēc 10 gadu terapijas tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimības ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas kopējā modificētajā *Sharp* skalas punktu skaitā (TSS) un tās komponentēs, eroziju skalas punktu skaitā un

locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitā. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem bija ievērojami mazāk radiogrāfiski progresējošu locītavu izmaiņu nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 7. tabulu).

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanas samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 48 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mSharp skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika novērtēti 79 no 207 pacientiem, kurus sākotnēji ārstēja ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 40 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mSharp skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

7 tabula.
Vidējās rentgenoskopiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā

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

^a metotreksāts.

^b punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.

^c Pamatojoties uz kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing* – JSN).

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

8. tabula.
Vidējās radiografiskās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n=257 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs n=274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs/MTX n=268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtīb a ^a	p vērtīb a ^b	p vērtīb a ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2– 7,3)	3,0 (1,7– 4,3)	1,3 (0,5– 2,1)	< 0,00 1	0,0020	< 0,00 1
Erozijas skalās punktu skaits	3,7 (2,7– 4,7)	1,7 (1,0– 2,4)	0,8 (0,4– 1,2)	< 0,00 1	0,008 2	< 0,00 1
JSN punktu	2,0 (1,2–	1,3 (0,5–	0,5 (0–1,0)	< 0,00	0,003	0,151

skaits	2,8)	2,1)		1	7	
--------	------	------	--	---	---	--

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

RA pētījuma V atklātā pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā Sharp punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Attiecīgais procentuālais pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas bija attiecīgi 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros atbilstošajos un labi kontrolētajos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma anketas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu novēroja 52. nedēļā. Īsās formas veselības aptaujas (Short Form Health Survey, SF 36) rezultāti visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos pamato šīs atrades ar statistiski nozīmīgu fiziskās komponentes kopsavilkuma (PCS) punktu skaitu, kā arī statistiski nozīmīgiem sāpju un vitalitātes domēnu punktu skaitu 40 mg devai katru otro nedēļu. Statistiski nozīmīga noguruma samazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III lielākajai daļai pētāmo personu, kuras sasniedza fiziskās funkcijas uzlabošanos un turpināja ārstēšanu, uzlabošanās saglabājās visa pētījuma atklātās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz pat 156. nedēļai (36 mēnešiem), 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 atklāto pētījuma pagarinājuma fāzi, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Sāpes injekcijas vietā

Apkopotajos krusteniskajos RA pētījumos VI un VII novēroja statistiski nozīmīgas sāpju injekcijas vietā atšķirības uzreiz pēc devas starp adalimumabu 40 mg/0,8 ml un adalimumabu 40 mg/0,4 ml (vidējais VAS bija 3,7 cm, salīdzinot ar 1,2 cm, skalā 0–10 cm, $p < 0,001$). Tas atspoguļoja 84 % sāpju vidējo samazināšanos injekcijas vietā.

Psoriāze

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

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

II psoriāzes pētījumā (CHAMPION) adalimumaba efektivitāte un drošums tika *salīdzināta ar* metotreksātu un placebo 271 pacientam. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX devu 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo devu 80 mg adalimumaba, kam seko 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) 16 nedēļas. Dati, lai salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16 nedēļu ilgas terapijas, nav pieejami. Pacienti, kuri saņēma MTX un kuri 8. un/vai 12. nedēļā sasniedza $\geq$ PASI 50 reakciju, turpmāk devu vairs nepalielināja. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais PGA novērtējuma punktu skaits bija no “viegla” (< 1 %) līdz “vidēji smaga” (48 %), “smaga” (46 %) un “ļoti smaga” (6 %).

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

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

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

	Placebo N=398 n(%)	Adalimumabs 40 mg, katru otro nedēļu N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA:tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra koriģētais rādītājs ^b $p < 0,001$, adalimumabs, salīdzinot ar placebo		

10. tabula.

Ps pētījuma II (CHAMPION) efektivitātes rezultāti 16 nedēļā

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

Psoriāzes pētījumā I, 28 % pacientu, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija, un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti placebo saņemšanai, salīdzinot ar 5 %, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p < 0.001$, novēroja “adekvātas atbildes reakcijas zudumu” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un pirms 52. nedēļas, bija mazāks par PASI 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuri zaudēja adekvātu atbildes reakciju pēc atkārtotas randomizācijas placebo grupā, un kuri pēc tam tika iekļauti atklātā pētījuma pagarinājumā, attiecīgi 38 % (25/66) un 55 % (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc 12 un 24 nedēļu atkārtotas ārstēšanas.

Kopumā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA skaidras vai minimālas atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 74,7 % un 59,0 %. Analīzē, kurā visi pacienti, kas pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem palielināja devas, tika uzskatīti par pacientiem, kam nav atbildes reakcijas, šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un PGA skaidras vai minimālas atbildes reakcijas rādītājs šiem pacientiem bija attiecīgi 69,6 % un 55,7 %.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laiku līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai PGA) mediānu aptuveni 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā nevienam no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija PGA atbildes reakcija “tīrs” vai “minimāls”, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija recidīvs atcelšanas laikā (69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107]) pacientiem, kuriem attiecīgi bija recidīvs un nebija recidīvs iatcelšanas periodā). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas ārstēšanas laikā.

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

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika *salīdzināti* adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu

nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” uz plaukstām un/vai pēdām, salīdzinot 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 un smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg reizi divās nedēļās (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas), vai placebo 26 nedēļas, kam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra modificēto nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*; mNAPSI), ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*; PGA-F) un nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index*; NAPSI) (skatīt 11. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem ($\text{KVL} \geq 10\%$ (60 % pacientu) un $\text{KVL} < 10\%$ un $\geq 5\%$ (40 % pacientu)).

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēti randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma pagarinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa*, (HS), kuriem bija nepanesība, kontrindikācija vai nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu ilgu sistēmisku antibiotiku terapijas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti ar II vai III stadijas slimību pēc Hērlija (*Hurley*) ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisīgiem mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika novērtēti 307 pacienti 2 ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nedēļu, sākot no 4. nedēļas līdz 11. nedēļai. Antibiotiku vienlaicīgi lietošana pētījuma laikā nebija atļauta. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri A periodā saņēma adalimumabu, tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. līdz 35. nedēļai adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacientiem, kuri bija randomizēti placebo lietošanai A periodā, B periodā saņēma adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti 2 ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 160 mg sākotnējā devā 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nedēļu, sākot no 4. nedēļas līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3 % pacientu turpināja lietot iekšķīgi lietojamās

antibiotikas. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri A periodā saņēma adalimumabu, tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. līdz 35. nedēļai adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacienti, kuri bija randomizēti placebo lietošanai A periodā, tika iedalīti placebo grupā B periodā.

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

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisušu bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršana, kā arī fistulu drenāža tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (HiSCR; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšanās vismaz par 50 % bez abscesa skaita un fistulu drenāžas palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistīto ādas sāpju mazināšanos novērtēja, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk 11 punktu skalā.

Nozīmīgi lielāks procentuālais pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam procentuālajam pacientu īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistīto ādas sāpju samazināšanās (skatīt 12. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

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

	HS pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % ādas sāpju samazināšanās ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7 %)**
[*] $P < 0,05$, ^{***} $P < 0,001$, adalimumabs salīdzinājumā ar placebo ^c no visiem randomizētajiem pacientiem. ^d No pacientiem ar HS saistīto ādas sāpju novērtējumu sākotnējā stāvoklī ≥ 3 , pamatojoties uz skaitliskā vērtējuma skalu 0 – 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = stiprākās ādas sāpes, kādas Jūs varat iedomāties.				

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu ievērojami samazināja abscesu saasināšanās un fistulu drenāžas risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar adalimumaba grupu, bija aptuveni divreiz lielāks to pacientu īpatsvars, kuriem saasinājās abscess (attiecīgi 23,0 %, salīdzinot ar 11,4 %) un fistulu drenāža (attiecīgi 30,0 %, salīdzinot ar 13,9 %).

Pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tika novērota lielāka ar ādas veselības stāvokļa saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, vērtējot pēc Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*); pētījumos HS-I un HS-II) salīdzinot ar placebo grupu, pacientu vispārējo apmierinātību ar medikamentozo ārstēšanu, izmantojot Apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment*

Satisfaction Questionnaire (TSQM; pētījumos HS-I un HS-II), un fizisko veselību, izmantojot SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus (pētījums HS-I)..

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšanu pārtrauca (skatīt 13. tabulu).

13. tabula.

Pacientu procentuālais īpatsvars^a, kuri sasniedza *HiSCR*^b 24. un 36. nedēļā pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba lietošanas katru nedēļu

	Placebo (ārstēšanas pārtraukšan a) 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 %)
^c Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg devu katru nedēļu pēc 12 nedēļu ārstēšanas. ^d Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai vai bez uzlabošanās, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.			

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu 12. nedēļā un kuri saņēma 40 mg terapiju katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 48. nedēļā bija 68,3 % un 96. nedēļā bija 65,1 %. Igstošas ārstēšanas ar adalimumabu 40 mg devu katru nedēļu 96 nedēslaiķā neatklāja jaunas drošuma atrades.

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

Krona slimība

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's Disease Activity Index*; CDAI) ≥ 220 un ≤ 450) randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos. Vienlaicīgi tika atļautas stabilas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas, un 80 % pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika novērtēta divos pētījumos, KS I pētījumā (CLASSIC I) un KSD II pētījumā (GAIN). KS pētījumā I 299 ar TNF antagonistu iepriekš neārstēti pacienti tika randomizēti vienā no četrām ārstēšanas grupām; placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā un 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS II pētījumā 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesība, tika randomizēti vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika novērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti 0. nedēļā atklāti saņēma 80 mg 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 klīnisko atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no

tiem, kuriem 4. nedēļā nebija klīniskās atbildes reakcijas. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 14. tabulā.

14. tabula.

Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcijas (pacientu procentuālais īpatsvars)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

KS pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu bija klīniskā atbildes reakcija, un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem bija klīniska atbildes reakcija 4. nedēļā, 48 % iepriekš bija pakļauti citu TNF antagonistu iedarbībai. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 15. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās TNF antagonista iedarbības.

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

15. tabula.

Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥90 dienas ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥90 dienas ^a	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.

^a No tiem, kas sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas 4. nedēļā, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kas lietoja placebo balstdevu. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapija, kas turpinājās ilgāk par 12 nedēļām, neizraisīja ievērojami vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

Vairāku adalimumaba devu drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Mayo indekss no 6 līdz 12 ar endoskopijas apakšrezultātu no 2 līdz 3).

UC-I pētījumā 390 iepriekš ar TNF antagonistu neārstēti pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo 0. nedēļā un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā, kam sekoja 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas pacienti abās adalimumaba grupās saņēma 40 mg katru otro nedēļu. 8. nedēļā tika novērtēta klīniskā remisija (definēta kā Mayo indekss $\leq$ 2 bez apakšrezultāta > 1).

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

Pacientiem, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, atbilstoši nozīmīgi lielākāprocentuālā īpatsvarā pētījumā UC-I (attiecīgi 18 % salīdzinājumā ar 9 %, $p=0,031$) un pētījumā UC-II (17 % salīdzinājumā ar 9 %, $p=0,019$). Pētījumā UC-II, starp tiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, kuriem bija remisija 8. nedēļā, 21/41 (51 %) bija remisija 52. nedēļā.

Rezultāti no kopējās UC-II pētījuma populācijas ir parādīti 16. tabulā.

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

	Placebo	Adalimumabs 40 mg, katru otro nedēļu
52. nedēļa	N=246	N=248
klīniskā atbildes reakcija	18 %	30 %*
klīniska remisija	9 %	17 %*
gļotādu dzīšana	15 %	25 %*

remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. un 52. nedēļa		
ilgstoša atbildes reakcija	12 %	24 %**
ilgstoša remisija	4 %	8 %*
ilgstoša gļotādu dzīšana	11 %	19 %*

Klīniskā remisija ir Mayo indekss ≤ 2 bez apakšskalas novērtējuma vērtības > 1 ;

Klīniskā atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazināšanās ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1;

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

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

^a No tiem, kas sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

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

Aptuveni 40 % pacientu UC-II pētījumā pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba efektivitāte šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši TNF antagonistus. Pacientiem, kuriem iepriekšējā ārstēšana ar anti-TNF bija neveiksmīga, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % placebo grupā un 10 % adalimumaba grupā.

Pacientiem no pētījumiem ar 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.

Hospitalizācijas rādītāji

52 nedēļu laikā UC-I un UC-II pētījumā ar adalimumabu ārstētajai grupai tika novērots zemāks visu iemeslu hospitalizācijas un ar ČK saistītu hospitalizāciju rādītājs, salīdzinot ar placebo grupu. Visu iemeslu hospitalizācijas skaits adalimumaba ārstēšanas grupā bija 0,18 uz pacientgadu *salīdzinājumā ar* 0,26 uz pacientgadu placebo grupā un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 uz pacientgadu *salīdzinājumā ar* 0,22 uz pacientgadu.

Dzīves kvalitāte

Pētījumā UC-II ārstēšana ar adalimumabu uzlaboja iekaisīgu zarnu slimību anketas (IBDQ) rādītājus.

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, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika atļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila deva vienlaicīga lietošana.

UV pētījumā I novērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neskatoties uz ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (perorālā prednizona deva 10 līdz 60 mg/dienā). Visi pacienti pētījuma sākumā 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu

kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

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

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

Pacienti, kuri pabeidza pētījumus UV I un UV II bija piemēroti iekļaušanai nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnēji plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem bija atļauts turpināt lietot pētāmās zāles pēc 78. nedēļas, kamēr viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos iegūtie rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 17. tabulu). Abos pētījumos tika konstatēta agrīna un ilgstoša adalimumaba ietekme uz ārstēšanas neveiksmes rādītāju salīdzinājumā ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

Analīzes ārstēšana	N	Neveiksme N (%)	Laika līdz neveiksmei mediāna (mēneši)	RA ^a	RA TI 95 % ^a	p vērtība ^b
laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tās pētījumā UV I						
primārā analīze (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
primārā analīze (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

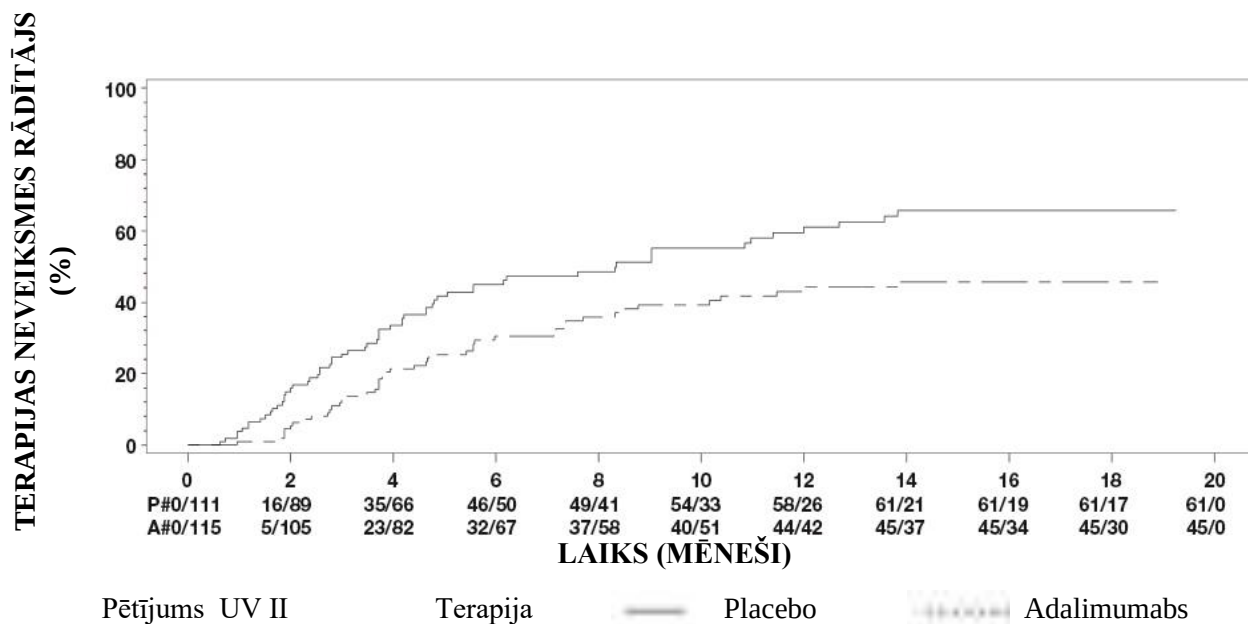
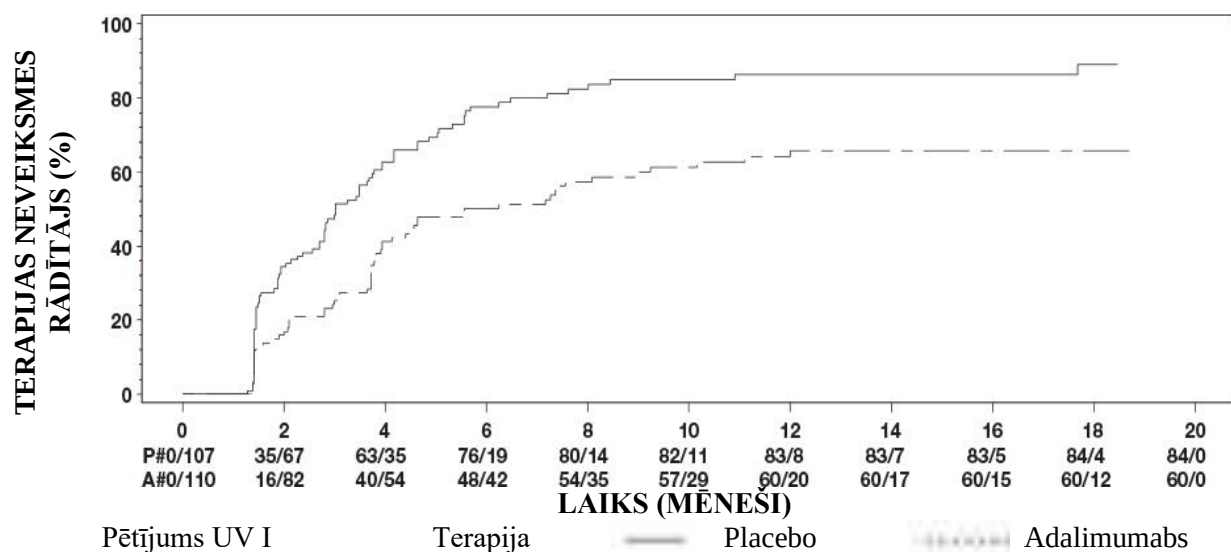
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba un placebo RA no proporcionāla riska regresijas ar ārstēšanu kā faktoru.

^b Divpusēja P vērtība no *log rank* testa.

^c NE = nav novērtējams. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto pacientu.

1. attēls: Kaplāna-Meijera likne, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai vēlāk (pētījums UV I) vai 2. nedēļā un vēlāk (pētījums UV II)



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

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai ārstēšanas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas tikai redzes asumam, bet pārējās sastāvdaļas skaitliski bija labākas adalimumaba grupā.

No 424 pētāmajām personām, kas bija iekļautas nekontrolētā ilgtermiņa UV un UV II pētījumu pagarinājumā, 60 pētāmās personas tika uzskatītas par nepiemērotām (piemēram, novirzes vai diabētiskās retinopātijas izraisītu komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ), un tās tika izslēgtas no primārās efektivitātes analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 novērtējamie pacienti (74 %) saņēma ārstēšanu ar adalimumabu 78 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanā. Pamatojoties uz novēroto datu pieeju, 216 (80,3 %) bija miera stāvoklī (nav aktīvu iekaisuma bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$) ar vienlaicīgi lietoto steroīdu devu $\leq 7,5$ mg dienā un 178 (66,2 %) bija bez steroīdiem. 78. nedēļā BCVA

uzlabojās vai saglabājās (pasliktināšanās par < 5 zīmēm) 88,6 % acu. Dati, kas iegūti pēc 78. nedēļas, kopumā atbilda šiem rezultātiem, bet pēc šī laika samazinājās iekļauto pētāmo personu skaits. Kopumā starp pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18 % pārtrauca dalību blakusparādību dēļ un 8 % sakarā ar nepietiekamu atbildes reakciju uz adalimumaba terapiju.

Dzīves kvalitāte

Abos klīniskajos 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

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

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

Anti-adalimumaba antivielas tika konstatētas 7/269 pacientiem ar Krona slimību (2,6%) un 19/478 pacientiem ar čūlaino kolītu (3,9%).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte pusaudžu vecuma pacientu ar HS ārstēšanai tiek prognozēta, pamatojoties uz pierādītu efektivitāti un iedarbības un atbildes reakcijas saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu iedarbība ir būtībā līdzīgi kā pieaugušajiem, kuri pakļauti tādai pašai zāļu iedarbībai. Ieteicamās adalimumaba devas drošums pusaudžu vecuma HS pacientu populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma profilu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatriiskajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskajā pētījumā, lai novērtētu indukcijas un uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriiskiem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatriiskā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30 . Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai tradicionālajai KS terapijai (ieskaitot kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt zudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesība.

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

4. nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, pamatojoties uz ķermeņa masu šajā laikā, lai saņemtu vai nu mazas, vai standarta uzturošās terapijas shēmu, kā parādīts 18. tabulā.

18. tabula. Uzturošās terapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskā remisija un klīniskā atbildes reakcija (definēta kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem no sākotnējā stāvokļa) ir attēlota 19. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītāji ir norādīti 20. tabulā.

19. tabula.			
Pediatriiskais KS pētījums			
PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija			
	Standarta deva 40/20 mg katru otro nedēļu N = 93	Maza deva: 20/10 mg katru otro nedēļu N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7 %	28,4 %	0,075

Klīniskā atbildes reakcija	59,1 %	48,4 %	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klīniskā atbildes reakcija	41,9 %	28,4 %	0,038
* standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība			

20. tabula. Pediatriksais KS pētījums Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulu remisija			
	Standarta deva	Maza deva	P vērtība¹
Pārtraukti kortikosteroīdi	N= 33	N=38	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana²	N=60	N=57	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulu remisija³	N=15	N=21	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

² Imūnsupresantu terapiju pēc pētnieka ieskatiem varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk, ja pētāmā persona atbilda klīniskās atbildes reakcijas kritērijiem.

³ definēta kā visu to fistulu slēgšana, kas drenējās sākotnējā stāvoklī, vismaz 2 secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

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

Abās ārstēšanas grupās tika novēroti arī statistiski un klīniski nozīmīgi dzīves kvalitātes rādītāju (ieskaitot IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

100 pacienti (n=100) kuri bija piedalījušies Krona slimības ārstēšanas bērniem pētījumā, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 5 gadiem adalimumaba terapijas 74,0 % (37/50) no pētījumā atlikušajiem 50 pacientiem turpināja būt klīniskā remisijā un 92,0 % (46/50) pacientu joprojām bija klīniskā atbildes reakcija uz PCDAI.

Čūlainais kolīts bērniem

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

Pētījuma indukcijas periodā 77 pacientus randomizēja grupās attiecībā 3:2, lai viņus dubultmaskēti ārstētu ar adalimumabu, lietojot vai nu 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā, vai arī 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. Abas grupas saņēma

0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. Pēc pētījuma plānojuma grozīšanas atlikušie indukcijas periodā iekļautie 16 pacienti saņēma nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu, lietojot 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 21. tabulā.

21. tabula.
Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

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

52. nedēļā klīniskā remisija uz PMI 8. nedēļas respondentiem, klīniskā atbildes reakcija uz PMI (definēta kā Meijo indekss samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ no sākotnējā līmeņa) 8. nedēļas respondentiem, gļotādas dziļšana uz PMI (definēta kā Meijo indekss punktu skaits ≤ 1) 8. nedēļas

respondentiem, klīniskā PMI remisija 8. nedēļas remitētājiem un subjektu īpatsvars bez kortikosteroīdu remisijas PMI 8. nedēļas respondentiem tika novērtēts pacientiem, kuri saņēma adalimumabu ar dubultmaskēto maksimālo devu 40 mg. (0,6 mg /kg) un maksimāli 40 mg ew (0,6 mg /kg) uzturošās devas (22. tabula).

22. tabula.
Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

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

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (23. tabula).

23. tabula.
Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

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

reakciju pēc DMI 8. nedēļā		
^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. ^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. ^c Neietverot nemaskētu adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. ^d Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu ^e Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu 1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem. 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.		

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

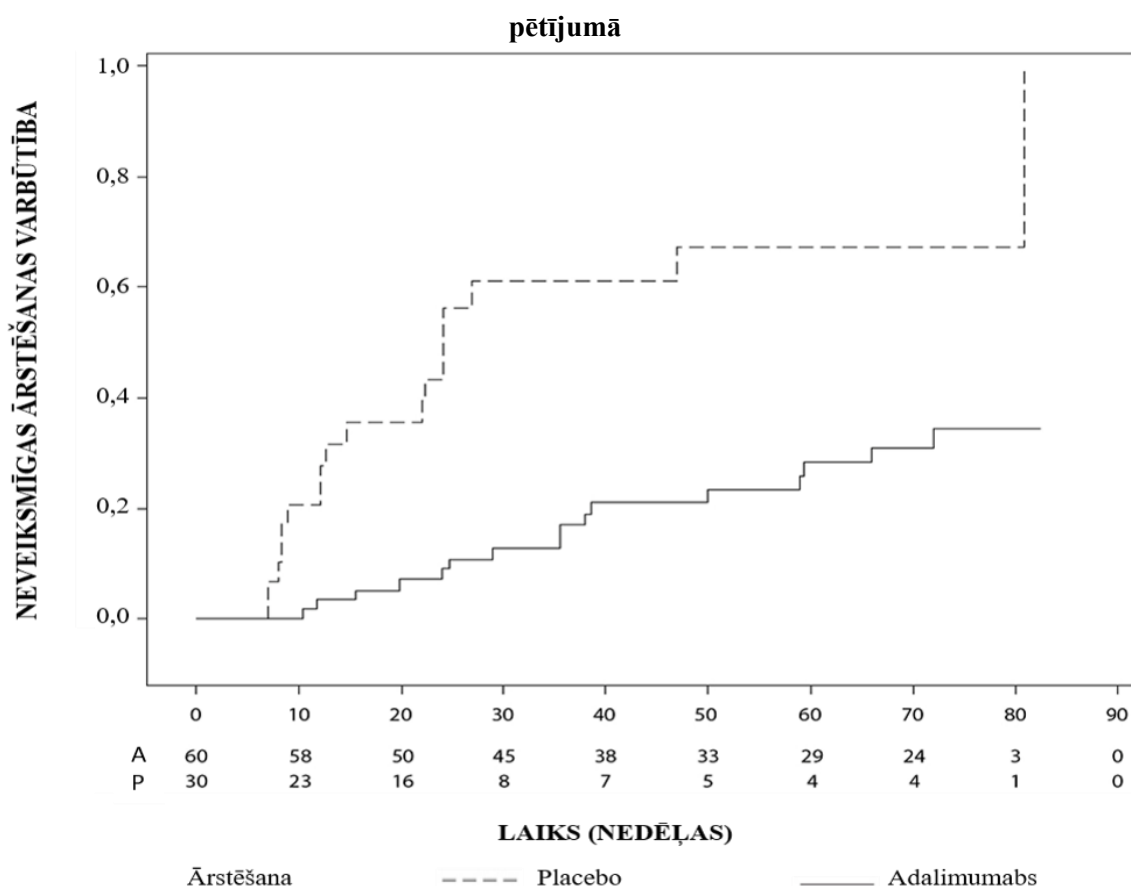
Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekcijs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru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

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

Klīniskā atbildes reakcija

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

2. attēls.: Kaplāna-Meijera līknes, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pediatrikajā uveīta



Piezīme: P = placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A = adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc vienas 40 mg devas subkutānas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede bija lēna un maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta aptuveni 5 dienās pēc ievadīšanas. Adalimumaba vidējā absolūtā biopieejamība, kas noteikta trīs pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64 %. Pēc vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas diapazonā no 0,25 līdz 10 mg/kg koncentrācijas bija proporcionālas devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas klīrensa diapazons bija no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem, un vidējais terminālais fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinovālajā šķidrumā vairākiem reimatoīdā artrīta pacientiem bija 31 – 96 % no koncentrācijas serumā.

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

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija 5 µg/ml adalimumaba 40 mg ik pēc otras nedēļas monoterapijas laikā.

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa* adalimumaba 160 mg deva 0. nedēļā un pēc tam 80 mg 2. nedēļā, adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 7 – 8 µg/ml 2. nedēļā un

4. nedēļā. Ārstēšanas ar adalimumabu 40 mg reizi nedēļā vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība uz pusaudžu HS pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (pediatrijas psoriāze, juvenlais idiopātiskais artrīts, pediatrikā Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Ieteicamais pusaudžu HS dozēšanas grafiks ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba iedarbību var ietekmēt ķermeņa augums, pusaudži ar lielāku ķermeņa masu un neadekvātu reakciju var gūt labumu no ieteicamās 40 mg devas lietošanas pieaugušajiem katru nedēļu.

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

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu KS adalimumaba indukcijas deva atklātāmarķējuma pētījumā bija attiecīgi 160/80 mg vai 80/40 mg 0. un 2. nedēļā, atkarībā no ķermeņa masas ierobežojuma 40 kg. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu standarta devas (40/20 mg katru otro nedēļu), vai mazas devas (20/10 mg katru otro nedēļu) uzturošās ārstēšanas grupās, ņemot vērā viņu ķermeņa masu. Vidējā ($\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā, kas sasniegta 4. nedēļā, bija $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kuri palika randomizētajā terapijā, vidējā ($\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ µg/ml standarta devu grupā un $3,5 \pm 2,2$ µg/ml zemas devas grupā. Vidējā zemākā koncentrācija tika uzturēta pacientiem, kuri 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ik pārnedēļas uz iknedēļas devu, adalimumaba vidējā ($\pm$ SD) koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, reizi nedēļā) un $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, reizi nedēļā).

Pacientiem ar čūlaino kolītu adalimumaba 160 mg piesātinošā deva 0. nedēļā, kam sekoja 80 mg adalimumaba 2. nedēļā, indukcijas periodā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija aptuveni 12 µg/ml. Tika novērots vidējais līdzsvara stāvokļa vidējais līmenis aptuveni 8 µg/ml čūlainā kolīta pacientiem, kuri saņēma uzturošo devu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu.

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

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

Adalimumaba iedarbība pediatrikā uveīta pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, balstoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (pediatrijas psoriāze, juvenlais idiopātiskais artrīts, pediatrikā Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniskās iedarbības dati par piesātinošās devas lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Paredzamā iedarbība norāda, ka bez metotreksāta piesātinošā deva var izraisīt sākotnējo sistēmiskās iedarbības pieaugumu.

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

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

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

Tika konstatēta ar adalimumaba iedarbību saistīta reakcija starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti pediatrikiem pacientiem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi, attiecīgi PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls. PASI 75 un PGA tīrs vai nedaudz palielināts, pieauga, palielinot adalimumaba koncentrāciju, abi ar līdzīgu šķietamu EC50 aptuveni 4,5 µg/mL (95 % TI 0,4-47,6 un 1,9–10,5 attiecīgi).

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem par vairāk nekā 1300 RA pacientiem atklāja augstāku adalimumaba šķietamā klīrensa tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Pēc ķermeņa masas atšķirību pielāgošanas dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīvā adalimumaba līmenis serumā (nesaistīts ar antivielām pret adalimumabu, AAA) pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

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 makaku sugas pēriņiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9–17 pēriņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etiķskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Glicīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

Viena Yuflyma pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce var tikt uzglabāta temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 31 dienas. Pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāšargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 31 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm.

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu

Šļirce ir izgatavota no I tipa stikla ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu (0,8 ml sterila šķīduma) un 2 spirta salvetēm.

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pilnšļirci lietošanai pacientiem. Šļirce pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē ir izgatavota no I. tipa stikla ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm.
- 3 pildspalvveida pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) ar 4 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra 0,2 ml vienas devas pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonālā antivielā, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Juvenīls idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātiskais artrīts

Yuflyma kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) . Yuflyma var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Adalimumabs nav pētīts pacientiem līdz 2 gadu vecumam.

Ar entezītu saistīts artrīts

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Yuflyma indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz lokālo terapiju un fototerapiju vai kuri nav piemēroti šādai ārstēšanai.

Krona slimība bērniem

Yuflyma ir indicēts vidēji smagas un smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tai skaitā primāru uztura terapiju, kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoru, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas.

Uveīts bērniem

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Yuflyma jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistam ar pieredzi tādu slimību diagnostikā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts Yuflyma. Pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar attiecīgās jomas speciālistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

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

Yuflyma lietošanas laikā jāizvēlas optimālas vienlaicīgi lietoto zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisku artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Yuflyma ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Yuflyma deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

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

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

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

Adalimumabs nav pētīts pacientiem līdz 6 gadu vecumam, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts.

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar perēkļaino psoriāzi vecumā no 4 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (3. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Yuflyma deva pediatriskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	Sākotnējā 20 mg deva, kam seko 20 mg deva katru otro nedēļu, kas sākas vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.
≥ 30 kg	Sākotnējā 40 mg deva, kam seko 40 mg deva katru otro nedēļu, kas sākas vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.

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

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

Adalimumaba drošums pediatriem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi novērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Krona slimība bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pacientiem ar Krona slimību vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (4. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Adalimumaba deva pediatriem pacientiem ar Krona slimību

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

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

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Uveīts bērniem

Ieteicamā Yuflyma deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (5. tabula). Yuflyma ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pediatrikā uveīta gadījumā nav pieredzes par ārstēšanu ar adalimumabu bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

5. tabula. Yuflyma deva pediatriem pacientiem ar uveītu

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

Uzsākot ārstēšanu ar Yuflyma, vienu nedēļu pirms uzturošas terapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz < 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Ieteicams katru gadu novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

Yuflyma lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Ir pieejams arī citu stiprumu un zāļu formu Yuflyma.

4.3 Kontrindikācijas

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

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

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām. Traucēta plaušu darbība var paaugstināt infekciju attīstības risku. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas, tās laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, novērošana ir jāturpina visā šajā periodā.

Ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijām, ieskaitot hroniskas vai lokalizētas infekcijas, līdz infekcijas tiek kontrolētas. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ir ceļojuši vietās ar augstu tuberkulozes vai endēmisko mikožu risku, piemēram, histoplazmozes, kokcidiomikozes vai blastomikozes risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Yuflyma terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Yuflyma rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam parādās jauna nopietna infekcija vai sepse, Yuflyma lietošana ir jāpārtrauc, un jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai kuriem ir pamatslimības, kas var radīt noslieci uz infekciju, ieskaitot vienlaicīgu imūnsupresīvu zāļu lietošanu.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, baktēriju, mikobaktēriju, invazīvu sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citu oportūnistisku infekciju, piemēram, listeriozi, legionelozi un pneimocistozi.

Citas smagas infekcijas, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ietver pneimoniju, pielonefrītu, septisku artrītu un septicēmiju. Ziņots par hospitalizāciju vai letāliem iznākumiem, kas saistīti ar infekcijām.

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, ir ziņots par tuberkulozi, tai skaitā reaktivāciju un jaunu tuberkulozes parādīšanos. Ziņojumi ietvēra plaušu un ārpusplaušu (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms terapijas ar Yuflyma uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (“latenta”) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares un iepriekšējās un/vai pašreizējās imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., ādas tuberkulīna tests un krūškurvja rentgens) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē pacienta atgādinājumu kartītē. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testa rezultātu risku, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

Visos tālāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība.

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

Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem atbilstoša

profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiska terapija pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, neskatoties uz negatīvu tuberkulozes testu, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav iespējams apstiprināt atbilstošu ārstēšanas kursu.

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

Pacientiem jābūt informētiem, ka jāvērošas pēc medicīniskās palīdzības, ja Yuflyma terapijas laikā vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lietoja adalimumabu, ir novērotas oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā invazīvas sēnīšu infekcijas. Pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas ne vienmēr tika atpazītas, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažreiz izraisīja letālu iznākumu.

Pacientiem, kuriem parādās pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti vai cita nopietna sistēmiska slimība ar vai bez vienlaicīga šoka, ir jāapsver iespējama invazīva sēnīšu infekcija un ir nekavējoties jāpārtrauc Yuflyma lietošana. Šiem pacientiem empīriskās pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

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

HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Yuflyma, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami pietiekami dati par to pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju kopā ar TNF antagonistu terapiju, lai novērstu HBV reaktivāciju. Pacientiem, kuriem attīstās HBV reaktivācija, Yuflyma lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošu terapiju.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonisti, tai skaitā adalimumabs, retos gadījumos ir saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu slimību, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes neirīta, un perifēro demielinizējošu slimību, tai skaitā Gijēna-Barē sindromu, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Yuflyma lietošanu pacientiem ar iepriekš esošiem vai nesen atklātiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem; ja rodas kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Yuflyma lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumabu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Alerģiskas reakcijas, kas nav smagas, bet ir saistītas ar adalimumabu, klīnisko pētījumu laikā bija retākas. Pēc adalimumaba lietošanas ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā par anafilaksi. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna alerģiska reakcija, Yuflyma lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīna līmeņa pazemināšanos vai efektora T, B, NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leikocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadus veciem), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (ārstēšanas uzsākšana ≤ 18 gadu vecumā), tai skaitā adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, kas parasti saistīti ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim retajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita, un tas parasti ir letāls. Daži no šiem hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem bija gados jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Yuflyma kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Ar Yuflyma ārstētiem pacientiem 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 šo pacientu ārstēšanu ar Yuflyma, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, un jo īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija vai psoriāzes terapija ar PUVA terapiju anamnēzē, pirms ārstēšanas ar Yuflyma un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ir ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja cita TNF antagonista, infliksimaba, lietošanu pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tādēļ, 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 karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāro sklerozējošo holangītu), vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms terapijas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Šajā novērtējumā ir jāiekļauj kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

Lietojot TNF antagonistus, ir ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem, tai skaitā aplastisku anēmiju. Saistībā ar adalimumaba lietošanu ir ziņots par asinsrades sistēmas blakusparādībām, tai skaitā medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumi, asiņošana, bālums) Yuflyma lietošanas laikā. Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām ir jāapsver Yuflyma terapijas pārtraukšana.

Vakcinācijas

Pētījumā 226 pieaugušām personām ar reimatoīdo artrītu, kuras tika ārstētas ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīgas antivielu atbildes reakcijas uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcināciju. Dati par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriem pacientiem pirms Yuflyma terapijas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem Yuflyma, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Par sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanos ziņots arī pacientiem, kuri lietoja adalimumabu. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA klasifikācijas), lietojot Yuflyma, ir jāievēro piesardzība. Yuflyma ir kontrindicēts vidēji smagas un smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni, vai pasliktinās sastrēguma sirds mazspējas simptomi, ārstēšana ar Yuflyma ir jāpārtrauc.

Autoimūnie procesi

Ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Adalimumaba ilgtermiņa ārstēšanas ietekme uz autoimūno slimību attīstību nav zināma. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Yuflyma parādās simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgu sindromu, un pacientam ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, ārstēšanu ar Yuflyma nedrīkst turpināt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisko DMARD vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot anakinru un citu TNF antagonistu, etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas bez papildu klīniska ieguvuma, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras kombināciju ar citiem TNF-antagonistiem lietošanas gadījumā. Tādēļ adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Adalimumaba vienlaicīga lietošana ar citiem bioloģiskiem DMARD (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamo paaugstināto infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska operācija

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

Tievo zarnu nosprostošanās

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

Skatīt “Vakcinācija” iepriekš.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,2 ml devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts reimatoīdā artrīta, poliarikulāra juvenilā idiopātiskā artrīta un psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri lietoja adalimumabu monoterapijā, un pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja metotreksātu. Antivielu veidošanās bija mazāka, lietojot adalimumabu vienlaicīgi ar metotreksātu salīdzinājumā ar lietošanu monoterapijā. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja paaugstinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klirensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Adalimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīgi bioloģisko DMARD vai TNF-antagonistu lietošana”).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Liels skaits (aptuveni 2100) prospektīvi apkopotu datu par grūtniecību, kas pakļautas adalimumaba iedarbībai ar zināmiem dzīvi dzimušu bērnu iznākumiem, ieskaitot vairāk nekā 1500, kas bija pakļautas iedarbībai pirmajā trimestrī, neuzrāda jaundzimušo malformāciju rādītāja palielināšanos.

Prospektīvā kohortas reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (CD), kuras tika ārstētas ar adalimumabu vismaz pirmajā trimestrī, un 120 sievietes ar RA vai CD, kuras netika ārstētas ar adalimumabu. Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu iedzimtu defektu izplatība. Grūtniecību, kas beidzas ar vismaz vienu piedzimušu dzīvu bērnu ar nozīmīgu iedzimtu defektu, rādītājs bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar RA un 5/74 (6,8 %), neārstētajām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,31, 95 % TI 0,38–4,52) un 16/152 (10,5 %) ar adalimumabu ārstētajām sievietēm ar CD un 3/32 (9,4 %) ārstētajām sievietēm ar RA (nekoriģēta OR 1,14, 95 % TI, CI 0,31–4,16). Koriģētā OR (ņemot vērā sākotnējā stāvokļa atšķirības) bija 1,10 (95 % TI 0,45–2,73), apvienojot RA un CD. Sekundārie mērķa kritēriji - spontānie aborti, nelieli iedzimti defekti, priekšlaicīgas dzemdības, auguma garums piedzimstot un smagas vai oportunistiskas infekcijas – izteikti neatšķīrās ar adalimumabu ārstētajām un neārstētajām sievietēm, un netika ziņots par nedzīvi dzimušajiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģijas ierobežojumi, tai skaitā mazs paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiņiem 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).

Tā kā adalimumabs inhibē $TNF\alpha$, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālas imūnās reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

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

Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija no publicētās literatūras liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti zemā koncentrācijā ar adalimumaba klātbūtni cilvēka pienā koncentrācijā no 0,1 % līdz 1 % no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, imūnglobulīna G olbaltumvielas zarnās tiek pakļautas proteolīzei un tām ir maza biopieejamība. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav sagaidāma. Līdz ar to Yuflyma var lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yuflyma maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti ar īslaicīgu un ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī aksiālu

spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisko artrītu, Kropa slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotalos kontrolētajos pētījumos tika iekļauti 6089 pacienti, kuri kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvās salīdzinājuma zāles.

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

Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots visbiežāk, ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta un muskuļu sāpes.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ir ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi.

Lietojot adalimumabu, ir ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un TB), HBV reaktivāciju un dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā leihozi, limfomu un HSTCL).

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

Pediātriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un tas ir sniegts pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma tālāk redzamajā 6. tabulā: ļoti bieži $\geq (1/10)$; bieži $\geq (1/100)$ līdz $< (1/10)$; retāk $\geq (1/1000)$ līdz $< (1/100)$; reti $\geq (1/10\ 000)$ līdz $< (1/1000)$; un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā. Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. Slejā OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija ir atrodamā citur 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā apakšējo 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 fascīts un jostas roze), ausu infekcijas,

		mutis dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i>, mutis dobuma <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvo orgānu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportunistiskas infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālas infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts¹⁾
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma), labdabīgi audzēji
	Retāk	Limfoma**, norobežotu orgānu audzēji (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹⁾
	Nav zināmi	Hepatolienāla T šūnu limfoma ¹⁾ , Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīnā ādas karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma,
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Paaugstināta jutība, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹⁾ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹⁾
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija

Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu kompresija
	Retāk	Cerebrovaskulārs traucējums ¹⁾ , trīce, neuropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, Gijēna-Barē sindroms) ¹⁾
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, tinīts
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra arteriālā oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleirā ¹⁾
	Reti	Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana,

		dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un žultsakmeņi, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūns hepatīts ¹⁾
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹⁾
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹⁾ , nātrene, zilumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāze, pārmērīga svīšana, alopēcija ¹⁾ , nieze
	Retāk	Svīšana naktī, rēta;
	Reti	Daudzformu eritēma ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoida ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmas sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹⁾
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts	Retāk	Erektīlā disfunkcija

slimības		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā apsārtums injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, drudzis ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielas tests (tai skaitā antivielas pret divpavedienu dubultspirāles DNS), paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	ķermeņa masas pieaugums ²⁾
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzišanas traucējumi

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

** tai skaitā atklātie pētījumu pagarinājumi.

¹⁾ ieskaitot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Uveīts

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Injekcijas vietas reakcijas

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

Infekcijas

Pivotālos kontrolētajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekcijas rādītājs bija 1,51 uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas galvenokārt bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas un sinusīts. Lielākā daļa pacientu turpināja adalimumaba lietošanu pēc infekcijas izzušanas.

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

Kontrolētos un atklātos pieaugušo un pediatrikos adalimumaba pētījumos tika ziņots par smagām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietver ziņojumus par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminētu un ārpusplaušu histoplazmozi, blastomikozi, kokcidiomikozi, pneimocistu, kandidozi, aspergilozi un listeriozi). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc terapijas uzsākšanas, un tie var liecināt par latentas slimības atjaunošanos.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļu ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālo spondiloartrītu bez AS radiogrāfiskā apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību, čūlaino kolītu un uveītu, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4, 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4, 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontroles grupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumabam un 3,8 mēneši ar kontroles zālēm ārstētiem 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 kontroles pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs bija 2,7 (1,4, 5,4) (95 % ticamības intervāls) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem. Limfomas rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2, 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,6 (0,1, 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontroles pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, tai skaitā 6427 pacientus un ietverot vairāk nekā 26 439 pacientgadus, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomu un nemelanomas ādas vēzi, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientu gadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 uz 1000 pacientgadiem, un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

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

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par retiem hepatolienālas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvo kontroli ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā novēroja pozitīvus titrus. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un

psoriātiskā artrīta pētījumos parādījās jaunas vilkēdei līdzīga sindroma klīniskās pazīmes. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un žultsceļu traucējumi

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

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4 – 17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6 – 17 gadus veci, ALAT līmenis paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontroli ārstēto pacientu. Lielākajā daļā gadījumu ALAT līmeņa paaugstināšanās radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviena ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

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

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

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

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

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatiopriņu/6-merkaptopurīnu

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9 Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C–reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL–6) līmeņa pazemināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī to matricē metaloproteīnāžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā, kas izraisa audu remodelāciju, atbildīgu par skrimšļa bojājumu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērots šūnu, kas ekspresēja iekaisuma marķierus resnajā zarnā, skaita samazināšanās, tai skaitā ievērojama TNF α ekspresijas samazināšanās. Zarnu gļotādas endoskopiskajos pētījumos pierādīta gļotādu dzīšana ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu

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

RA pētījumā I novērtēja 271 pacientu ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci, un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, un kuriem nebija pietiekama efektivitāte, lietojot metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu, un kuriem metotreksāta deva saglabājās nemainīga no 10 līdz 25 mg devā katru nedēļu. Adalimumabu 20, 40 vai 80 mg devā vai placebo ievadīja 24 nedēļas katru otro nedēļu.

RA pētījumā II tika vērtēti 544 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija bijusi neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. Adalimumaba 20 vai 40 mg devas tika ievadītas subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu ar placebo alternatīvās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļu laikā; placebo tika ievadīts katru nedēļu tikpat ilgi. Citi slimību modificējoši pretreimatisma līdzekļi nebija atļauti.

RA pētījumā III tika vērtēti 619 pacienti ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥ 18 gadus veci, un kuriem bijusi neefektīva atbildes reakcija uz metotreksātu devās no 12,5 līdz 25 mg, vai kuriem bijusi 10 mg metotreksāta (katru nedēļu) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otra saņēma 20 mg adalimumaba katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/metotreksāta katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV galvenokārt tika novērtēts drošums 636 pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ar nosacījumu, ka terapija ir stabila vismaz 28 dienas. Šīs terapijas ietvēra metotreksātu, leflunomīdu, hidroksihlorohīnu, sulfasalazīnu un/vai zelta sāļus. Pacienti tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg adalimumaba vai placebo katru otro nedēļu.

RA pētījumā V novērtēja 799 iepriekš ar metotreksātu neārstētus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējās slimības ilgums mazāks par 9 mēnešiem). Šajā pētījumā tika novērtēta 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 tika iekļauti atklātā pagarinājuma fāzē, kurā 40 mg adalimumaba tika ievadīti katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

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

ACR atbildes reakcija

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumaba, kas ievadīts katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

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

RA pētījumos I–IV visi atsevišķie ACR reakcijas kritēriju komponenti (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārstu un pacientu slimības aktivitātes un sāpju novērtējums, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji uzlabojās 24 vai 26 nedēļās, salīdzinot ar placebo. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļās.

RA pētījuma III atklātā pētījuma pagarinājumā lielākā daļa pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājas līdz 10 gadu novērošanas periodā. No 207 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, 114 pacienti turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus. No tiem, 86 pacientiem (75,4 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 72 pacientiem (63,2 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 41 pacientam (36 %) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 pacients 10 gadus lietoja adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. No tiem, 64 pacientiem (79,0 %) bija ACR 20 atbildes reakcija; 56 pacientiem (69,1 %) bija ACR 50 atbildes reakcija; 43 pacientiem (53,1 %) bija ACR 70 atbildes reakcija.

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

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstēti pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo, jau 1 – 2 nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V agrīna reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši metotreksātu, kombinētā terapija ar adalimumabu un metotreksātu 52. nedēļā izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija un atbildes reakcija saglabājās 104. nedēļā (skatīt 8. tabulu).

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

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

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimum.aba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney U* testu.

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

52. nedēļā 42,9 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba/metotreksāta kombinēto terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6), salīdzinot ar 20,6 % pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju un 23,4 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Adalimumaba/metotreksāta kombinētā terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesēn diagnosticētu vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pētāmajām personām, kuras sākotnēji bija randomizētas, lai saņemtu adalimumaba monoterapiju vai adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju un kuras iesaistīja atklātā pētījuma pagarinājumā, 171 pētāmā persona pabeidza 10 gadu adalimumaba terapiju. No tiem 109 pacientiem (63,7 %) pēc 10 gadu terapijas tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimības ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas kopējā modificētajā *Sharp* skalas punktu skaitā (TSS) un tās komponentēs, eroziju skalas punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitā. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem bija ievērojami mazāk radiogrāfiski progresējošu locītavu izmaiņu nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 9. tabulu).

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanas samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izvērtēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 48 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar *mSharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika novērtēti 79 no 207 pacientiem, kurus sākotnēji ārstēja ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No tiem, 40 pacientiem nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot

ar mSharp skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

9. tabula.
Vidējās rentgenoskopiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā

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

^a metotreksāts.

^b punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.

^c Pamatojoties uz kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing* – JSN).

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

10. tabula.
Vidējās radiografiskās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n=257 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs n=274 (95 % ticamības intervāls)	Adalimuma bs/MTX n=268 (95 % ticamības intervāls)	p vērtīb a ^a	p vērtīb a ^b	p vērtīb a ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijas skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p vērtība ir iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney* U testu.

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

^c p vērtība ir iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann Whitney* U testu.

Pēc 52 nedēļu un 104 nedēļu ilgas ārstēšanas procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņa izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ≤ 0,5), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8 % un 61,2 %) bija nozīmīgi

lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4 % un 33,5 %) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7 %, $p < 0,002$ un 44,5 %, $p < 0,001$).

RA pētījuma V atklātā pagarinājumā pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Attiecīgais procentuālais pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas bija attiecīgi 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros atbilstošajos un labi kontrolētajos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma anketas (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu novēroja 52. nedēļā. Īsās formas veselības aptaujas (Short Form Health Survey, SF 36) rezultāti visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos pamato šīs atrades ar statistiski nozīmīgu fiziskās komponentes kopsavilkuma (PCS) punktu skaitu, kā arī statistiski nozīmīgiem sāpju un vitalitātes domēnu punktu skaitu 40 mg devai katru otro nedēļu. Statistiski nozīmīga noguruma samazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III lielākajai daļai pētāmo personu, kuras sasniedza fiziskās funkcijas uzlabošanos un turpināja ārstēšanu, uzlabošanās saglabājās visa pētījuma atklātās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz pat 156. nedēļai (36 mēnešiem), 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 atklāto pētījuma pagarinājuma fāzi, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

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

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika novērtēti 1212 pacienti trīs ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai 80 mg, adalimumaba sākotnējā devā, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 terapijas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli), uzsāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 reakciju 33. nedēļā un kuri sākotnēji tika randomizēti aktīvai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā, lai saņemtu 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu vai placebo vēl 19 nedēļas. Visās ārstēšanas

grupās vidējais sākotnējā stāvokļa PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ārsta vispārējā novērtējuma (PGA) punktu skaits bija no “vidēja” (53 % pētāmo personu) līdz “smagam” (41 %) un “ļoti smagam” (6 %).

II psoriāzes pētījumā (CHAMPION) adalimumaba efektivitāte un drošums tika *salīdzināta ar* metotreksātu un placebo 271 pacientam. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX devu 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo devu 80 mg adalimumaba, kam seko 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) 16 nedēļas. Dati, lai salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16 nedēļu ilgas terapijas, nav pieejami. Pacienti, kuri saņēma MTX un kuri 8. un/vai 12. nedēļā sasniedza $\geq$ PASI 50 reakciju, turpmāk devu vairs nepalielināja. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais PGA novērtējuma punktu skaits bija no “viegla” (< 1 %) līdz “vidēji smaga” (48 %), “smaga” (46 %) un “ļoti smaga” (6 %).

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

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

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

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumabs 40 mg, katru otro nedēļu N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tīrais/minimālais	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra koriģētais rādītājs		
^b $p < 0,001$, adalimumabs, salīdzinot ar placebo		

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

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

Psoriāzes pētījumā I, 28 % pacientu, kuriem bija PASI 75 atbildes reakcija, un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti placebo saņemšanai, salīdzinot ar 5 %, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p < 0.001$, novēroja “adekvātas atbildes reakcijas zudumu” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un pirms 52. nedēļas, bija

mazāks par PASI 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuri zaudēja adekvātu atbildes reakciju pēc atkārtotas randomizācijas placebo grupā, un kuri pēc tam tika iekļauti atklātā pētījuma pagarinājumā, attiecīgi 38 % (25/66) un 55 % (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc 12 un 24 nedēļu atkārtotas ārstēšanas.

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

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laika līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai PGA) mediānu aptuveni 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā nevienam no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija PGA atbildes reakcija “tīrs” vai “minimāls”, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija recidīvs atcelšanas laikā (69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107]) pacientiem, kuriem attiecīgi bija recidīvs un nebija recidīvs atcelšanas periodā). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas ārstēšanas laikā.

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

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

Psoriāzes pētījumā III (REACH) tika *salīdzināti* adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 72 pacientiem ar vidēji smagu un smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza PGA “tīrs” vai “gandrīz tīrs” uz plaukstām un/vai pēdām, salīdzinot 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 un smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo 80 mg adalimumaba devu, kam sekoja 40 mg reizi divās nedēļās (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas), vai placebo 26 nedēļas, kam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra modificēto 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 ($\text{KVL} \geq 10\%$ (60 % pacientu) un $\text{KVL} < 10\%$ 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
-----------------	------------	------------	------------

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

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

Krona slimība pieaugušajiem

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's Disease Activity Index*; CDAI) ≥ 220 un ≤ 450) randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Vienlaicīgi tika atļautas stabilas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas un 80 % pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika novērtēta divos pētījumos, KS I pētījumā (CLASSIC I) un KSD II pētījumā (GAIN). KS pētījumā I 299 ar TNF antagonistu iepriekš neārstēti pacienti tika randomizēti vienā no četrām ārstēšanas grupām; placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā un 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS II pētījumā 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesība, tika randomizēti vai nu 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika novērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti 0. nedēļā atklāti saņēma 80 mg 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 klīnisko atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija klīniskās atbildes reakcijas. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS pētījuma I un KS pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 14. tabulā.

14. tabula.

Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcijas (pacientu procentuālais īpatsvars)

	KS pētījums I: ar infliksimabu iepriekš neārstēti pacienti			KS pētījums II: ar infliksimabu iepriekš ārstēti pacienti	
	Placebo	Adalimuma	Adalimuma	Placebo	Adalimumabs

	N=74	bs 80/40 mg N = 75	bs 160/80 mg N=76	N=166	160/80 mg N=159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

KS pētījumā III 4. nedēļā 58 % (499/854) pacientu bija klīniskā atbildes reakcija, un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem bija klīniskā atbildes reakcija 4. nedēļā, 48 % iepriekš bija pakļauti citu TNF antagonistu iedarbībai. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji ir parādīti 15. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās TNF antagonista iedarbības.

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

15. tabula.

Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (pacientu procentuālais īpatsvars)

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥90 dienas ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. nedēļa	N=170	N=172	N=157
Klīniska remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti, kuriem ir remisija bez steroīdiem ≥90 dienas ^a	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.

^a No tiem, kas sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas 4. nedēļā, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri lietoja placebo balstdevu. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapija, kas turpinājās ilgāk par 12 nedēļām, neizraisīja ievērojami vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no KS pētījuma I un 272/777 pacienti no KS pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus ilgā atklātā adalimumaba terapijas pētījumā, attiecīgi 88 un 189 pacienti turpināja būt klīniskā

remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) saglabājās attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts pieaugušajiem

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, kam sekoja 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika atļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu vienlaicīga lietošana.

UV pētījumā I novērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neskatoties uz ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (perorālā prednizona deva 10 līdz 60 mg/dienā). Visi pacienti pētījuma sākumā 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

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

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

Pacienti, kuri pabeidza pētījumus UV I un UV II bija piemēroti iekļaušanai nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnēji plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem bija atļauts turpināt lietot pētāmās zāles pēc 78. nedēļas, kamēr viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos iegūtie rezultāti parādīja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 16. tabulu). Abos pētījumos tika konstatēta agrīna un ilgstoša adalimumaba ietekme uz ārstēšanas neveiksmes rādītāju salīdzinājumā ar placebo (skatīt 1. attēlu).

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

Analīzes ārstēšana	N	Neveiksme N (%)	Laika līdz neveiksmei mediāna (mēneši)	RA ^a	RA TI 95 % ^a	p vērtība ^b
laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tās pētījumā UV I primārā analīze (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001

**laiks līdz ārstēšanas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II
primārā analīze (ITT)**

placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

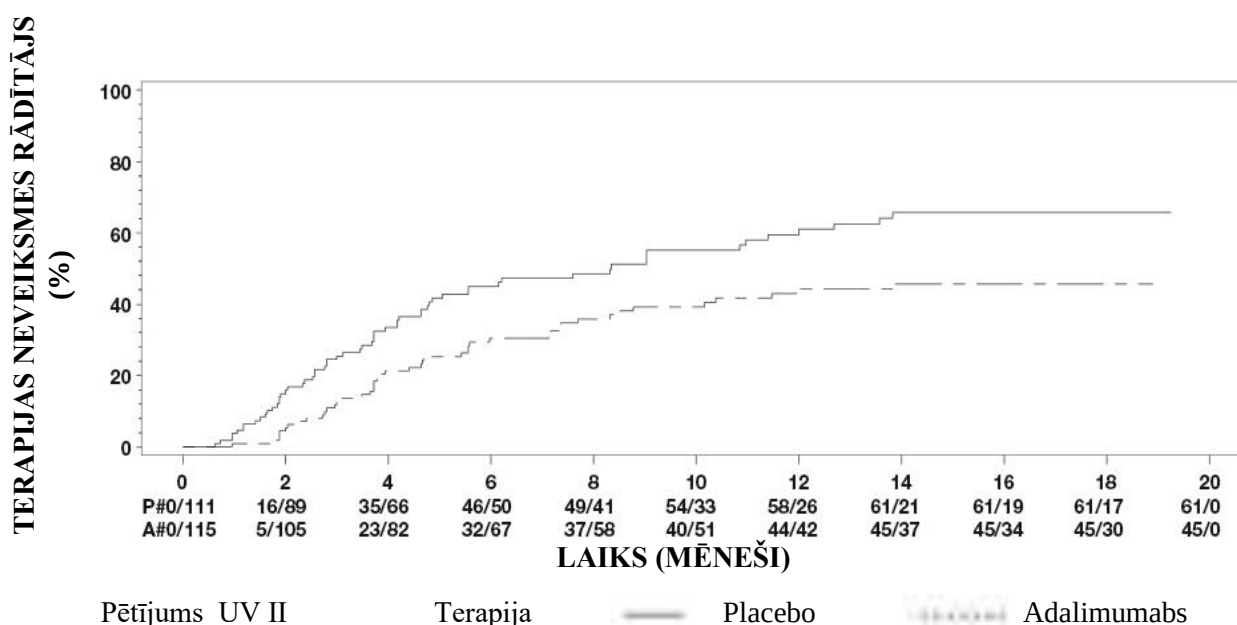
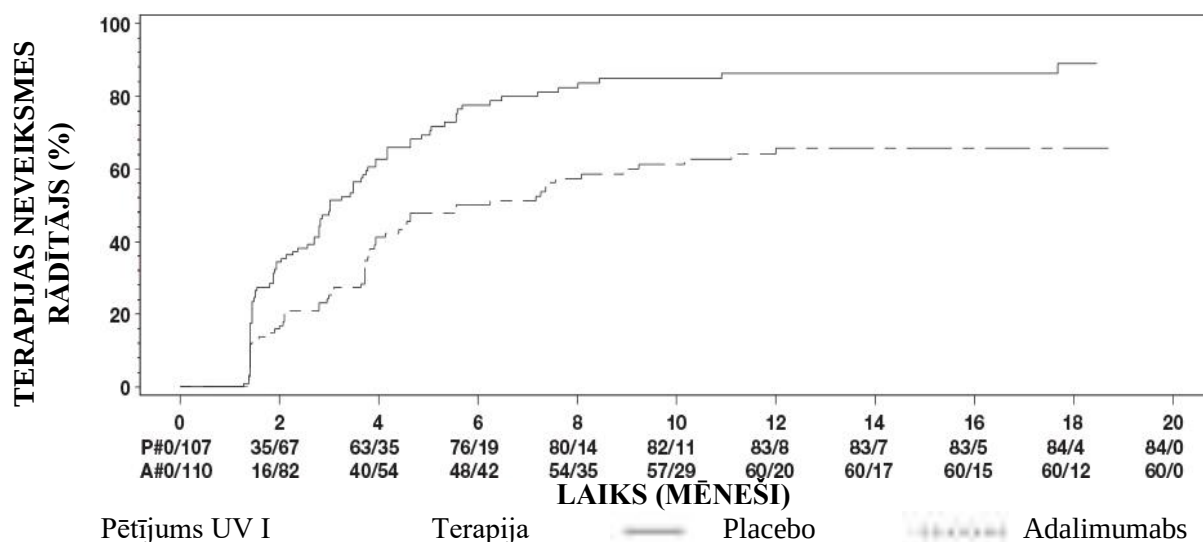
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba un placebo RA no proporcionāla riska regresijas ar ārstēšanu kā faktoru.

^b Divpusēja *P* vērtība no *log rank* testa.

^c NE = nav novērtējams. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto pacientu.

1. attēls: Kaplāna-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei 6. nedēļā vai vēlāk (pētījums UV I) vai 2. nedēļā un vēlāk (pētījums UV II)



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

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai ārstēšanas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas tikai redzes asumam, bet pārējās sastāvdaļas skaitliski bija labākas adalimumaba grupā.

No 424 pētāmajām personām, kas bija iekļautas nekontrolētā ilgtermiņa UV un UV II pētījumu pagarinājumā, 60 pētāmās personas tika uzskatītas par nepiemērotām (piemēram, novirzes vai diabētiskās retinopātijas izraisītu komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ), un tās tika izslēgtas no primārās efektivitātes analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 novērtējamie pacienti (74 %) saņēma ārstēšanu ar adalimumabu 78 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanā. Pamatojoties uz novēroto datu pieeju, 216 (80,3 %) bija miera stāvoklī (nav aktīvu iekaisuma bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$) ar vienlaicīgi lietoto steroīdu devu $\leq 7,5$ mg dienā un 178 (66,2 %) bija bez steroīdiem. 78. nedēļā BCVA uzlabojās vai saglabājās (pasliktināšanās par < 5 zīmēm) 88,6 % acu. Dati, kas iegūti pēc 78. nedēļas, kopumā atbilda šiem rezultātiem, bet pēc šī laika samazinājās iekļauto pētāmo personu skaits. Kopumā starp pacientiem, kuri pārtrauca dalību pētījumā, 18 % pārtrauca dalību blakusparādību dēļ un 8 % sakarā ar nepietiekamu atbildes reakciju uz adalimumaba terapiju.

Dzīves kvalitāte

Abos klīniskajos 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Juvenīlais idiopātiskais artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA I

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

17. tabula

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

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

Pacienti, kuriem bija pediatriskā ACR 30 reakcija 16. nedēļā, bija piemēroti randomizācijai dubultmaskētā (DB) fāzē un saņēma vai nu adalimumabu 24 m/m² līdz maksimāli 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu

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

18. tabula.
Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

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

^a Ped ACR 30/50/70 atbildes reakcija 48. nedēļā bija ievērojami lielāka nekā pacientiem, kas ārstēti ar placebo.

^b $p = 0,015$.

^c $p = 0,031$.

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

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

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg) ar vidēji smagu un smagu, aktīvu poliartikulāru JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu vienas devas veidā s.c. injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā lielākā daļa pētāmo personu vienlaicīgi lietoja MTX, retāk lietojot kortikosteroīdus vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.

12. un 24. nedēļā PedACR30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5 % un 90,0 %, izmantojot novēroto datu pieeju. Procentuālais pacientu īpatsvars ar PedACR50/70/90 12. un 24. nedēļā bija attiecīgi 90,3 %/61,3 %/38,7 % un 83,3 %/73,3 %/36,7 %. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatriiskā ACR 30) 24. nedēļā ($n=27$ no 30 pacientiem), pediatriiskā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu šajā laika periodā. Kopumā 20 pētāmās

personas tika ārstētas 60 nedēļas vai ilgāk.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriskiem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) maksimāli līdz 40 mg vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma adalimumabu 24 mg/m² ĶVL maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazināšanos -62,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (procentuālo izmaiņu mediāna -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazināšanās saglabājas OL periodā līdz pētījuma līdz 156. nedēļai. Lai gan nebija statistiski nozīmīgi, vairumam pacientu novēroja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriskās ACR 70 atbildes reakcijas uzlabošanās.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāti novērtēja randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriskiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi (kas definēta ar PGA ≥ 4 vai > 20 % ĶVL iesaiste vai > 10 % ĶVL iesaiste ar ļoti biežiem bojājumiem vai PASI ≥ 20 vai ≥ 10 ar klīniski nozīmīgu sejas, dzimumorgānu vai plauktu/pēdu iesaisti), kas netika adekvāti kontrolēta ar lokālu terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

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

19. tabula.
Pediatriskās perēkļainās psoriāzes efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MT X ^a N= 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg, katru otro nedēļu N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: tīrais/minimālais ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksāts ^b P=0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX ^c P=0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg salīdzinājumā ar MTX		

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

Pētījuma atklātajā periodā PASI 75 un PGA tīras vai minimālas reakcijas saglabājās līdz pat 52 papildu nedēļām bez jaunām drošuma atradēm.

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskajā pētījumā, lai novērtētu indukcijas un uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6 – 17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikās Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai tradicionālajai KS terapijai (ieskaitot kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt zudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesība.

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

4. nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, pamatojoties uz ķermeņa masu šajā laikā, lai saņemtu vai nu mazas, vai standarta uzturošās terapijas shēmu, kā parādīts 20. tabulā.

20. tabula. Uzturošās terapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskā remisija un klīniskā atbildes reakcija (definēta kā PCDAI punktu skaita samazināšanās par vismaz 15 punktiem no sākotnējā stāvokļa) ir attēlota 21. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas rādītāji ir norādīti 22. tabulā.

21. tabula.
Pediatrikās KS pētījums
PCDAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

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

reakcija			
* standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība			

22. tabula. Pediatrikais KS pētījums Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulu remisija			
	Standarta deva	Maza deva	P vērtība ¹
Pārtraukti kortikosteroīdi	N= 33	N= 38	
26. nedēļa	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nedēļa	69,7 %	60,5 %	0,420
Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana²	N= 60	N= 57	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulu remisija³	N= 15	N= 21	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

1. standarta devas un mazas devas salīdzinājuma p vērtība.

2. Imūnsupresantu terapiju pēc pētnieka ieskatiem varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk, ja pētāmā persona atbilda klīniskās atbildes reakcijas kritērijiem.

3. definēta kā visu to fistulu slēgšana, kas drenējās sākotnējā stāvoklī, vismaz 2 secīgās vizītēs pēc sākotnējā stāvokļa.

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

Abās ārstēšanas grupās tika novēroti arī statistiski un klīniski nozīmīgi dzīves kvalitātes rādītāju (ieskaitot IMPACT III) uzlabošanas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

100 pacienti (n=100) kuri bija piedalījušies Krona slimības ārstēšanas bērniem pētījumā, turpināja piedalīties ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 5 gadiem adalimumaba terapijas 74,0 % (37/50) no pētījumā atlikušajiem 50 pacientiem turpināja būt klīniskā remisijā un 92,0 % (46/50) pacientu joprojām bija klīniskā atbildes reakcija uz PCDAI.

Uveīts bērniem

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

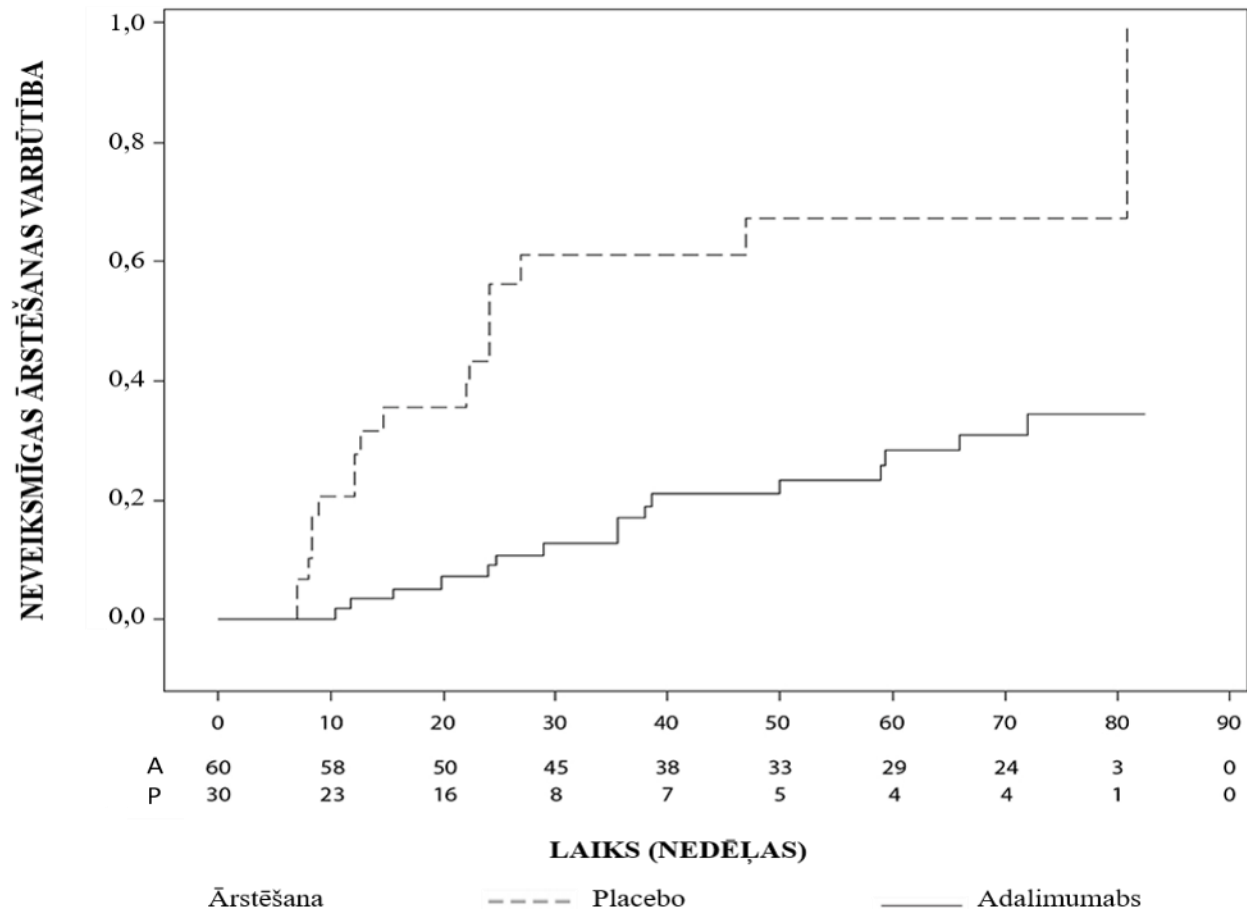
Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz ārstēšanas neveiksmei. Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā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

Klīniskā atbildes reakcija

Adalimumabs būtiski aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu, $P < 0,0001$, pamatojoties uz *log rank* testu). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem pacientiem, bet pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija

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

2. attēls. Kaplāna-Meijera līknes, kas apkopo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pediatriiskajā uveīta pētījumā



Piezīme: P = placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A = adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

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

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kuri bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem un ar ķermeņa masu < 15 kg, kuri saņēma adalimumaba devu 24 mg/m², vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) adalimumabam bez vienlaicīgi lietota metotreksāta un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) katru otro nedēļu subkutāni pacientiem, kuriem bija ar entezītu saistīts artrīts, kas bija no 6 līdz 17 gadus veci, adalimumaba vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija (vērtības,

kas izmērītas 24. nedēļā) serumā bija $8,8 \pm 6,6$ µg/ml bez vienlaicīgi lietota metotreksāta, un $11,8 \pm 4,3$ µg/ml ar vienlaicīgi lietotu metotreksātu.

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

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu KS adalimumaba indukcijas deva atklātā marķējuma pētījumā bija attiecīgi 160/80 mg vai 80/40 mg 0. un 2. nedēļā, atkarībā no ķermeņa masas ierobežojuma 40 kg. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu standarta devas (40/20 mg katru otro nedēļu), vai mazas devas (20/10 mg katru otro nedēļu) uzturošās ārstēšanas grupās, ņemot vērā viņu ķermeņa masu. Vidējā ($\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā, kas sasniegta 4. nedēļā, bija $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kuri palika randomizētajā terapijā, vidējā ($\pm$ SD) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ µg/ml standarta devu grupā un $3,5 \pm 2,2$ µg/ml mazas devas grupā. Vidējā zemākā koncentrācija tika uzturēta pacientiem, kuri 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ik pārnedēļas uz iknedēļas devu, adalimumaba vidējā ($\pm$ SD) koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, reizi nedēļā) un $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, reizi nedēļā).

Adalimumaba iedarbība pediatrikā uveīta pacientiem tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, balstoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētiku citiem pediatriem pacientiem (pediatrijas psoriāze, juvenlais idiopātiskais artrīts, pediatrikā Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniskās iedarbības dati par piesātinošās devas lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Paredzamā iedarbība norāda, ka bez metotreksāta piesātinošā deva var izraisīt sākotnējo sistēmiskas iedarbības pieaugumu.

Iedarbības un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

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

Tika konstatēta ar adalimumaba iedarbību saistīta reakcija starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti pediatriem pacientiem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi, attiecīgi PASI 75 un PGA tīrs vai minimāls. PASI 75 un PGA tīrs vai nedaudz palielināts, pieauga, palielinot adalimumaba koncentrāciju, abi ar līdzīgu šķietamu EC50 aptuveni 4,5 µg/mL (95 % TI 0,4–47,6 un 1,9–10,5 attiecīgi).

Pieaugušie

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

Pēc 40 mg adalimumaba subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA)

pacientiem vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez metotreksāta vienlaicīgas lietošanas) un 8 – 9 µg/ml (ar metotreksāta vienlaicīgu lietošanu). Adalimumaba līmenis serumā līdzsvara stāvoklī paaugstinājās aptuveni proporcionāli devai pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas devas katru otro nedēļu un katru nedēļu.

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

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

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

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

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem par vairāk nekā 1300 RA pacientiem atklāja augstāku adalimumaba šķietamā klīrensa tendenci, palielinoties ķermeņa masai. Pēc ķermeņa masas atšķirību pielāgošanas dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīvā adalimumaba līmenis serumā (nesaistīts ar antivielām pret adalimumabu, AAA) pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

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 makaku sugas pērtiķiem ar 0, 30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiķi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Ne kancerogenitātes pētījumi, ne standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Etikškābe

Nātrija acetāta trihidrāts
Glicīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Viena Yuflyma pilnšļirce var tikt uzglabāta temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 31 dienas. Pilnšļirce jāsaargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 31 dienu laikā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un adatu ar adatas aizsargmehānismu (termoplastiskais elastomers).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,2 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm.
- 2 pilnšļirces (0,2 ml sterila šķīduma), ar 2 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon Korejas Republika

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības 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**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms Yuflyma laišanas tirgū katrā dalībvalstī ir jāvienojas ar valsts nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem. Izglītojošā programma sastāv no pacienta atgādinājuma kartes.

Pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu drošības informāciju, kas pacientam jāzina pirms ārstēšanas ar Yuflyma un tās laikā. Šī atgādinājuma kartīte ir paredzēta, lai izceltu nopietnu infekciju, tuberkulozes (TB), ļaundabīgu audzēju, demielinizējošu slimību (tai skaitā multiplās sklerozes [MS], Gijēna-Barē sindroma [GBS] un redzes nerva neirīta [RNN] un BCG slimību risku pēc dzīvas BCG vakcinācijas zīdaiņiem, kuri ir *in utero* pakļauti Yuflyma iedarbībai.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirgo Yuflyma, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt un lietot Yuflyma, būtu pieeja/tiek nodrošināta šāda izglītojoša pakete:

Pacienta atgādinājumu kartītes (pieaugušais un pediatriksais) satur šādus galvenos elementus

- Ārstēšana ar Yuflyma var palielināt infekciju risku, tai skaitā tuberkulozi, vēzi un
- nervu sistēmas problēmas;
- Šo drošuma problēmu pazīmes vai simptomi un laiks, kad vērsties pie veselības aprūpes speciālista;
- dzīvo vakcīnu nesaņemšanas nozīme un informācija veselības aprūpes speciālistam, ka pacients grūtniecības gadījumā saņem ārstēšanu;
- Norādījumi zāļu zīmola un sērijas numura reģistrēšanai, lai nodrošinātu izsekojamību;
- adalimumaba izrakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces

4 spirtasalvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

2 spirta salvetes

2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

4 spirta salvetes

6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

6 spirta salvetes

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvu uzglabāšanas informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1513/001 1 pilnšļirce
EU/1/20/1513/002 2 pilnšļirces
EU/1/20/1513/003 4 pilnšļirces
EU/1/20/1513/004 6 pilnšļirces
EU/1/20/1513/005 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu
EU/1/20/1513/006 2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu
EU/1/20/1513/007 4 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu
EU/1/20/1513/008 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Yuflyma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yuflyma 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
adalimumabum

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

Viena 0,4 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšīrce

2 spirta salvetes

2 pildspalvveida pilnšīrces

2 spirta salvetes

4 pildspalvveida pilnšīrces

4 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšīrces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvu uzglabāšanas informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1513/009 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/20/1513/010 2 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/20/1513/011 4 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/20/1513/012 6 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Yuflyma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yuflyma 40 mg injekcijām
adalimumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 80 mg mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

2 spirta salvetes

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvu uzglabāšanas informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1513/013 1 pilnšļirce

EU/1/20/1513/014 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yuflyma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yuflyma 80 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/0,8 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
adalimumabum

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

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 80 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšīrce

2 spirta salvetes

3 pildspalvveida pilnšīrces

4 spirta salvetes

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Alternatīvu uzglabāšanas informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1513/015 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/20/1513/016 3 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yuflyma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yuflyma 80 mg injekcijām
adalimumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/0,8 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

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

Viena 0,2 ml pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pilnšļircēs

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai bērniem

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvu uzglabāšanas informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1513/017 2 pilnšļirces

EU/1/20/1513/018 1 pilnšļirce

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yuflyma 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yuflyma 20 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/0,2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *adalimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos **Pacienta atgādinājumu karti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Yuflyma lietošanas un ārstēšanās laikā ar Yuflyma. Turiet šo **Pacienta atgādinājuma karti** sev līdzī ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto

Yuflyma satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūnsistēmu (aizsardzības sistēmu).

Yuflyma ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts
- poliartrikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts
- ar entezītu saistīts artrīts
- ankilozējošais spondilīts
- aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem pierādījumiem par ankilozējošo spondilītu
- psoriātiskais artrīts
- perēkļainā psoriāze
- Hidradenitis suppurativa
- Krona slimība
- čūlainais kolīts
- neinfekciozs uveīts.

Yuflyma aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar specifisku mērķi organismā.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF α), kas ir iesaistīta

imūnsistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Pievienojoties TNF α , Yuflyma samazina iekaisuma procesu šajās slimībās.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto vidēji smaga līdz smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Yuflyma var izmantot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Jūsu ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistītais artrīts ir iekaisuma slimība, kas skar locītavas un vietas, kur cīpslas pievienotas kauliem.

Yuflyma lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Ankilozējošais spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiskiem pierādījumiem

Ankilozējošais spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem pierādījumiem par ankilozējošo spondilītu ir mugurkaula iekaisuma slimības.

Yuflyma lieto, lai ārstētu smagu ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta rentgenogrammas pierādījumiem pieaugušajiem. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Yuflyma lieto psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko

izraisa slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, plāksnveida, ādas plankumus ar garozu, kas pārklāti ar sudrabotām zvīnām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupināšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu līdz smagu hronisko perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisko perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem lokālā terapija un fototerapija vai nu nav palīdzējusi ļoti labi, vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (punus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, zem padusēm, iekšējos augšstilbus, cirkšņus un dibenu. Skartajās vietās var veidoties rētas.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- mērenu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Yuflyma var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas skar noteiktas acs daļas. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu, kuru iekaisums ietekmē acs aizmuguri

- bērns ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma, kuru iekaisums ietekmē acs priekšdaļu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai līniju šķipsnas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Yuflyma iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

2. Kas Jums jāzina, pirms Yuflyma lietošanas

Nelietojiet Yuflyma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yuflyma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Yuflyma un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekcijas, kamēr saņemat ārstēšanu ar Yuflyma. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un ietvert:
 - tuberkulozi
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
 - smagu asins infekciju (sepsi).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Yuflyma.

- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atgriezties, vai citas saslimšanas, kas

palielina infekciju risku.

- Ja esat vecāks par 65 gadiem, pastāv lielāka iespēja, ka Yuflyma lietošanas laikā Jums radīsies infekcijas. Kamēr Jūs tiek ārstēti ar Yuflyma, Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas.

Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Yuflyma.
 - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Yuflyma, ārsts pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, ieskaitot Jūsu medicīnisko vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentģenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartē**.
 - Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja esat saņēmis ārstēšanu tuberkulozes profilaksei.
 - Ja parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, svara zudums, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
 - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Yuflyma var izraisīt vīrusa atkārtotu aktivitāti.
 - Retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV atkārtota aktivizēšanās var būt dzīvībai bīstama.

Ķirurģijas vai zobu procedūra

- Ja Jums tūlīt paredzēta operācija vai zobārstniecības procedūras, lūdzu, informējiet ārstu, ka lietojat Yuflyma. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt lietot Yuflyma.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Yuflyma. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

Vakcinācijas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst ievadīt, kamēr saņemat Yuflyma.
 - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
 - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas bērniem veikt visas plānotās vakcinācijas.
 - Ja Jūs saņemat Yuflyma, kamēr Jūs bijāt grūtniecības stāvoklī, Jūsu bērnam var būt lielāks risks iegūt kādu infekciju aptuveni piecus mēnešus pēc pēdējās Yuflyma devas, ko saņemat grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem

jebkura vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Yuflyma, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt Yuflyma.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums parādās drudzis, kas nepāriet, parādās gaiši zilumi vai ļoti viegli parādās asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir bijuši noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto Yuflyma vai citus TNF blokatorus.
 - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leukēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
 - Ja lietojat Yuflyma, var palielināties limfomas, leukēmijas vai citu vēža veidu rašanās risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet ārstam, ja lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Yuflyma.
 - Pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja bojājumu pazīmes mainās, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kas tiek ārstēta ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācijas: ja iespējams, bērniem pirms Yuflyma lietošanas ir jāveic visas vakcinācijas.

Citas zāles un Yuflyma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūs nedrīkstat lietot Yuflyma kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas palielināta nopietnas infekcijas riska dēļ:

- anakinra
- abatacepts.

Yuflyma var lietot kopā ar:

- metotreksātu
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem)
- steroīdiem vai pretsāpju medikamentiem, tai skaitā nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un turpināt tās lietošanu vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma ārstēšanas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Yuflyma drīkst lietot grūtniecības laikā, tikai ja nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, nav lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi Yuflyma, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma Yuflyma.
- Yuflyma var lietot barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jūs saņemat Yuflyma grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas risks.
- Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuflyma vmaz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties reibonis un redzes traucējumi.

Yuflyma satur nātriju

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

3. Kā lietot Yuflyma

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

Yuflyma ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Yuflyma.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Yuflyma. Ja ārsts nolēm, ka metotreksāts nav piemērots,

		Yuflyma var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu kopā ar Yuflyma terapiju, ārsts var izlemt ievadīt Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
--	--	---

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 2 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg) injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc pirmās devas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecumam ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 40 mg deva, kam seko 40 mg vienu nedēļu vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Hidradenitis suppurativa		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā)	Ieteicams katru dienu nomazgāt skartās vietas ar antiseptisku līdzekli.

	divas secīgas dienas), kam seko 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc divām nākamajām nedēļām turpiniet ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā nozīmējis ārsts.	
Pusaudži no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu vēlāk.	Ja Jums ir neatbilstoša reakcija uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katrā otrajā nedēļā. Ieteiktās vietas ieteicams mazgāt ar antiseptisku līdzekli katru dienu.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 40 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama ātrāka reakcija, ārsts var nozīmēt pirmo 160 mg devu (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, pēc divām nedēļām - 20 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā dienā divas injekcijas pa 40 mg), pēc divām nedēļām - 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts devu biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.

	80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu sākot ar nedēļu pēc pirmās devas.	Lietojot Yuflyma, var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūnsistēmu. Yuflyma var lietot arī vienu pašu.
Bērniem no divu gadu vecuma un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas sākšanas. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadiem un ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 80 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 40 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Yuflyma tiek ievadīta ar injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāk norādījumi par to, kā injicēt Yuflyma, ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Yuflym vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Yuflyma biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, zvaniet ārstam vai

farmaceitam un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr nēsājiet līdzī zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Yuflyma

Ja aizmirstat par injekciju, Jums jāinjicē nākamā Yuflyma deva, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu tā, kā Jums būtu sākotnēji iepļānotajā dienā, ja iepriekš nebūtu aizmirsis devu.

Ja pārtraucat lietot Yuflyma

Lēmums pārtraukt Yuflyma lietošanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Yuflyma, 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. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmākā

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes
- pietūkusi seja, rokas, pēdas
- apgrūtināta elpošana, rīšana
- elpas trūkums pie fiziskām aktivitātēm vai guļus stāvoklī vai pēdu pietūkums.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk turpmākā

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

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot Yuflyma.

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

- skeleto-muskulāras sāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcijas
- mutes infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- reproduktīvo orgānu infekcijas
- urīnceļu infekcija
- sēnīšu infekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija)
- trauksme
- miega traucējumi
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums
- migrēna
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo)
- ātra sirdsklauvēšanās sajūta
- paaugstināts asinsspiediens
- pietūkums
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem)
- klepus
- astma
- elpas trūkums
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas)
- gastroezofageālā atvīļņa slimība
- Šēgrena sindroms (tai skaitā sausās acis un sausumu mutē)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zilumi
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes parādīšanās vai pasliktināšanās
- muskuļu krampji
- asinis urīnā
- problēmas ar nierēm
- sāpes krūtīs

- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- traucēta dzīšana

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- oportūnistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību)
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts)
- acu infekcijas
- bakteriālas infekcijas
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija)
- vēzis
- vēzis, kas ietekmē limfas sistēmu
- melanoma
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk parādās kā sarkoidoze)
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums)
- trīce (drebuļi)
- neiropātija (nervu darbības traucējumi)
- trieka
- dzirdes zudums, dūkoņa
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu
- sirdslēkme
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis vēnā, asinsvadu nosprostojums
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisumu)
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums)
- pleiras izsvīdums (neparasta šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi
- taukainas aknas
- svīšana naktī
- rēta
- patoloģisks muskuļu sabrukums
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums)
- miega traucējumi
- impotence
- iekaisumi

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leukēmija (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes)
- smaga alerģiska reakcija ar šoku
- multiplā skleroze
- nervu traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu)

- sirds pārtrauc sūknēšanu
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās)
- zarnu perforācija (caurums zarnā)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnsistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīni simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- daudzformu eritēma (iekaisuši ādas izsitumi)
- vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas ādas izsitumi)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēzis, kas bieži ir letāls)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8; Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpura krāsas bojājums uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa pasliktināšanās, ko sauc par dermatomiozītu (redzams kā ādas izsitumi, ko pavada muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot Yuflyma, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai ar asins analīzēm. Tas iekļauj:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits
- mazs eritrocītu skaits
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts balto asins šūnu skaits
- zems trombocītu skaits
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs
- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts glikozes līmenis asinīs
- augsts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
- asinīs esošas autoantivielas
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna mērījums (aknu asins analīze)

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits, eritrocītu un trombocītu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Yuflyma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/markējuma pēc EXP.

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

Uzglabāt pilnšļirci [ar adatas aizsargvāciņu](#) ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva glabāšana:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Yuflyma pilnšļirci [ar adatas aizsargvāciņu](#) var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienas — noteikti pasargājiet to no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā, šļirce **jāizlieto 31 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota** atpakaļ ledusskapī.

Jums jāreģistrē datums, kad šļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāizmet.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yuflyma satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Yuflyma pilnšļirces [ar adatas aizsargvāciņu](#) ārējais izskats un iepakojums

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē [ar adatas aizsargvāciņu](#) tiek piegādāts kā sterils šķīdums, kurā 40 mg adalimumaba izšķīdināti 0,4 ml šķīduma.

Yuflyma pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur adalimumaba šķīdumu. 1 pilnšļirce tiek piegādāta ar 2 spirta salvetēm (1 rezervei). 2, 4 un 6 pilnšļirču iepakojumiem katra pilnšļirce tiek piegādāta ar 1 spirta salveti.

Yuflyma pilnšļirce ir stikla šļirce ar adatas aizsargvāciņu un satur adalimumaba šķīdumu. 1 pilnšļirce ar

adatas aizsargvāciņu iepakojumā tiek piegādāta ar 2 spirta salvetēm (1 rezervei). 2, 4 un 6 pilnšļircēm ar adatas aizsargvāciņu, katra pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu tiek piegādāta ar 1 spirta salveti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Yuflyma var būt pieejama kā pilnšļirce un/vai pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

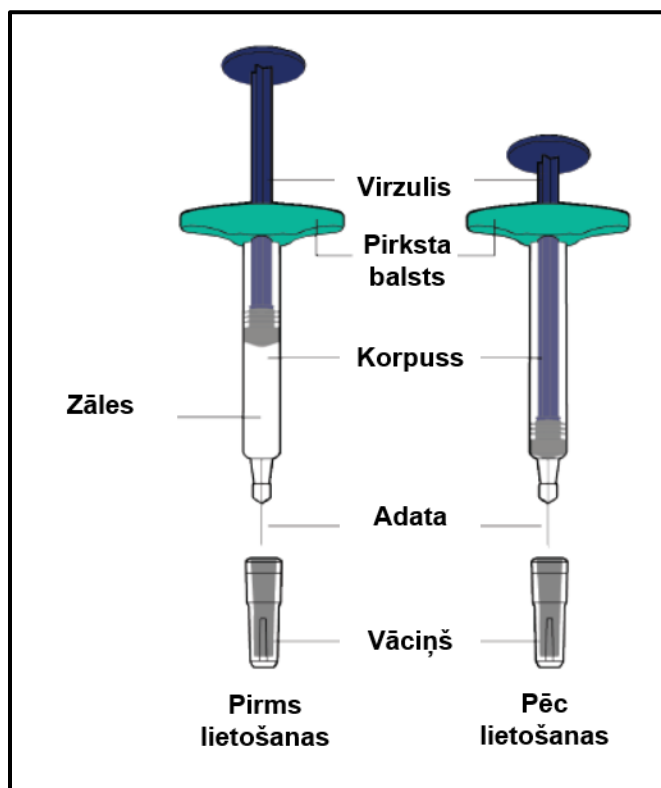
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

7. Lietošanas norādījumi

- Turpmākie norādījumi paskaidro, kā sev veikt subkutānu Yuflyma injekciju, izmantojot pilnšļirci. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi izpildiet to.
- Ārsts, medmāsa vai farmaceits Jūs informēs par pašinjicēšanas metodi.
- **Nemēģiniet** sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavot un ievadīt injekciju.
- Pēc pareizas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Yuflyma pilnšļirce



A attēls

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

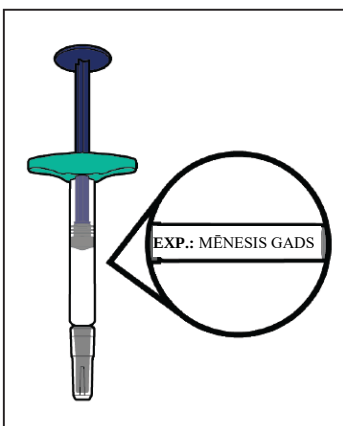
Noņemiet adatas aizsargu tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiēt Yuflyma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

- Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet 1 pilnšļirci no ledusskapja uzglabātā iepakojumā.
 - Turiet pilnšļirces korpusu, izņemot to no kastītes. **Nepieskarieties** virzulim.
- Pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:
 - Pilnšļirce
 - Spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



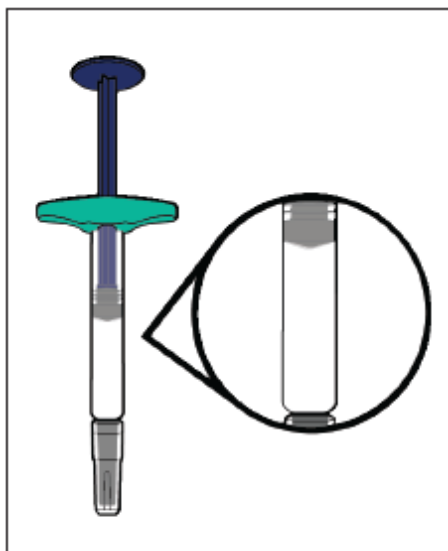
B attēls

2. Pārbaudiet pilnšļirci

- Pārliecinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un deva.
- Apskatiet pilnšļirci un pārliecinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces etiķetes.

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

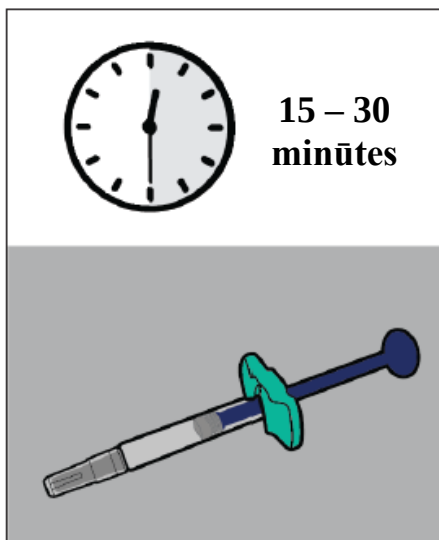
- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.



C attēls

3. Pārbaudiet zāles

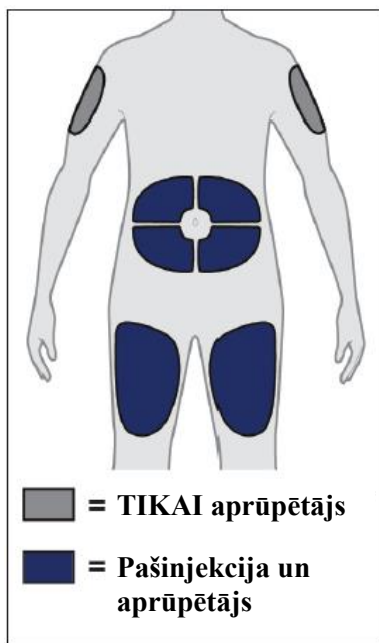
- Apskatiet zāles un pārliecinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns, bez daļiņām.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
 - Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.



D attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

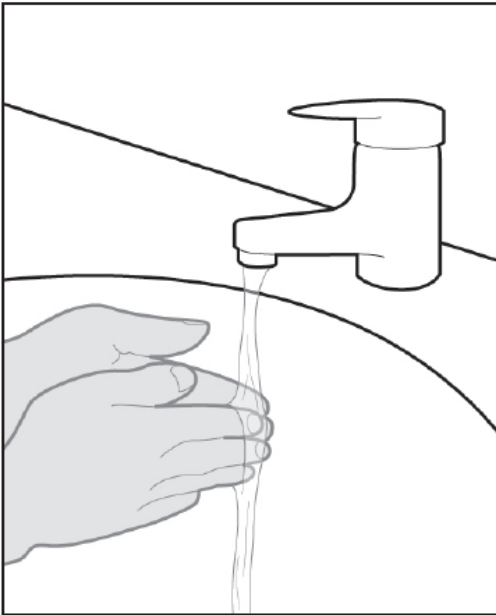
- a. Atstājiat pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.
- **Nesildiet** pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

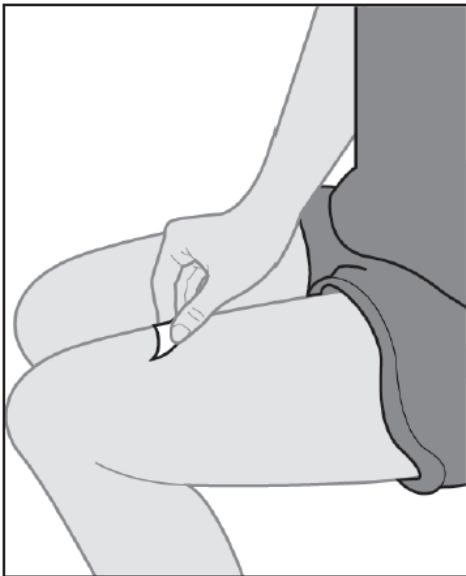
- a. Jūs varat injicēt:
 - augšstilbu priekšpusē
 - vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu
 - augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja Jūs esat aprūpētājs).
- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no nabas, vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, ar zilumu, vai rētu.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši paaugstinātā vietā biezos, sarkanos vai zvīņainos ādas plankumos vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunajai injekcijas vietai jāatrodas vismaz 3 cm (1,2 collu) attālumā no injicēšanas vietas, kuru izmantojāt iepriekš.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

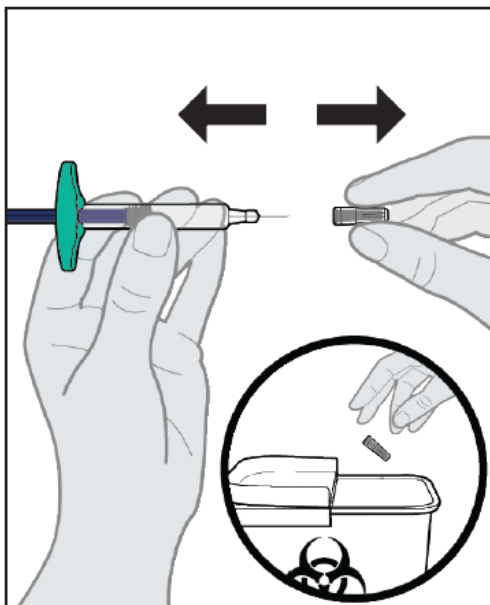
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.



G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot apļveida kustību.
 - b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.
- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti**et uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

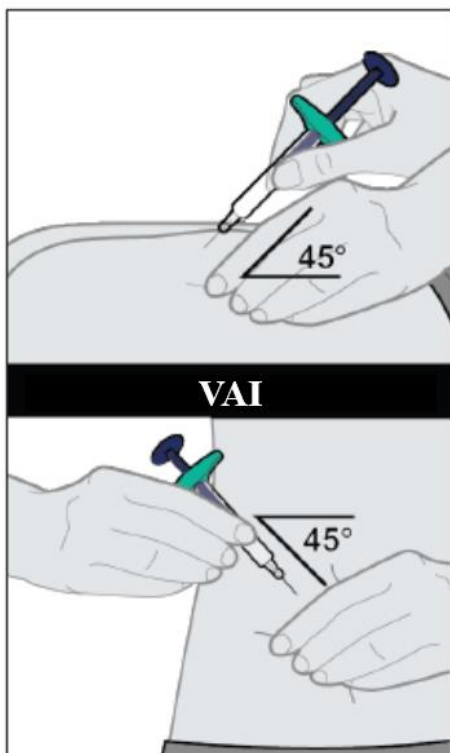


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Noņemiet vāciņu, turot pilnšļirces korpusu ar vienu roku. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

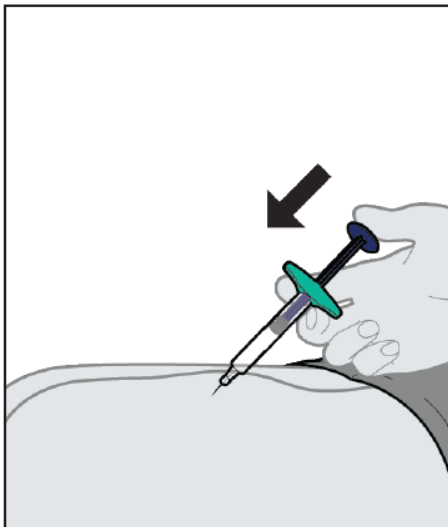
- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt
- **Nepieskarieties** adatai. Šāda rīcība var radīt traumas, ko izraisa adatas dūriens.
- **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Uzreiz izmetiet vāciņu aso priekšmetu izmešanas konteinerā.
- Adatas galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.



I attēls

9. Novietojiet pilnšļirci injekcijas vietā

- a. Ar vienu roku viegli satveriet ādas kroku injekcijas vietā.
- b. Turot pilnšļirci aiz korpusa, pilnībā ieduriet adatu ādas krokā 45° leņķī, izmantojot ātru un “bultai līdzīgu” kustību.

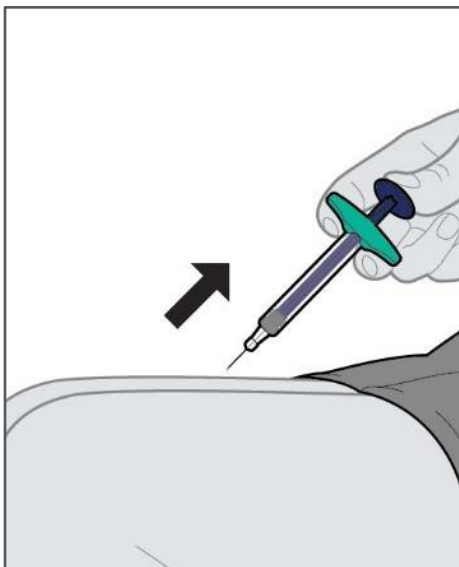


J attēls

10. Veiciet injekciju

- a. Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet saspiesto ādu.
- b. Lēni spiediet virzuli līdz galam, līdz viss šķidrums ir injicēts un šļirce ir tukša.

- **Nemainiet** pilnšļirces stāvokli pēc injekcijas uzsākšanas.



K attēls

11. Izņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un apkopiet injekcijas vietu

- a. Kad pilnšļirce ir tukša, izņemiet pilnšļirci no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika ievietota.
- b. Apstrādājiet injekcijas vietu ar kokvilnas vati vai marli, viegli piespiežot, neberzējot, un, ja nepieciešams, uzlieciet plāksteri. Var rasties neliela asiņošana.

- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
- **Nepieskarieties** adatai vai neuzlieciet tās vāciņu.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

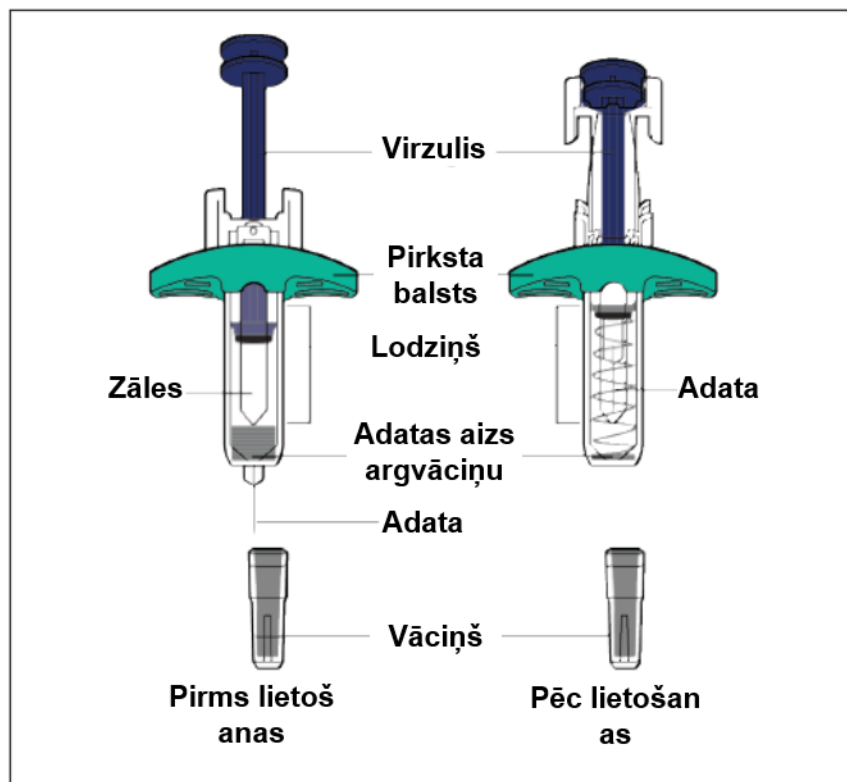


L attēls

12. Iznīciniet pilnšļirci

- **Neuzlieciet** vāciņu pilnšļircei.
 - a. Izmetiet izlietoto pilnšļirci speciālā asu priekšmetu utilizācijas konteinerī atbilstoši norādījumiem, ko snieguši ārsts, medmāsa vai farmaceits.
 - b. Spirta salveti un iepakojumu var izmest sadzīves atkritumos.
- Vienmēr turiet pilnšļirci un speciālo aso priekšmetu izmešanas konteineri bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Yuflyma pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu



A attēls

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

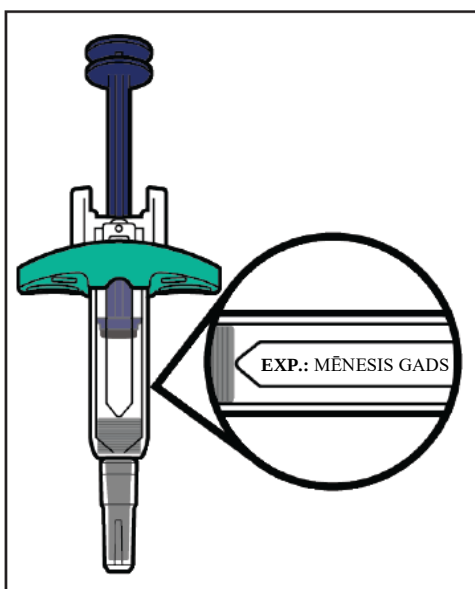
Noņemiet adatas aizsargu tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiet Yuflyma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

- a. Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- b. Izņemiet 1 pilnšļirci no ledusskapī uzglabātā iepakojuma.
 - Turiet pilnšļirces korpusu, izņemot to no kastītes. **Nepieskarieties** virzulim.
- c. Pārļiecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:
 - Pilnšļirce
 - Spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



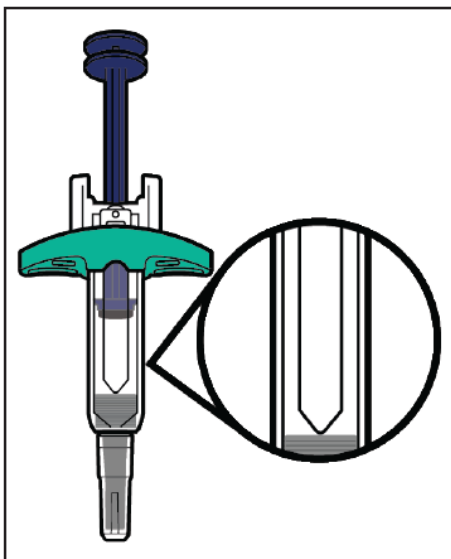
B attēls

2. Pārbaudiet pilnšļirci

- a. Pārļiecinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un devas.
- b. Apskatiet pilnšļirci un pārļiecinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- c. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz šļirces etiķetes.

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

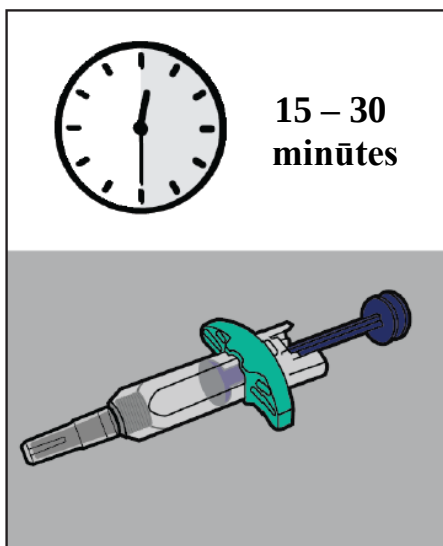


C attēls

3. Pārbaudiet zāles

a. Apskatiet zāles un pārļiecinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns, bez daļiņām.

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
- Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.

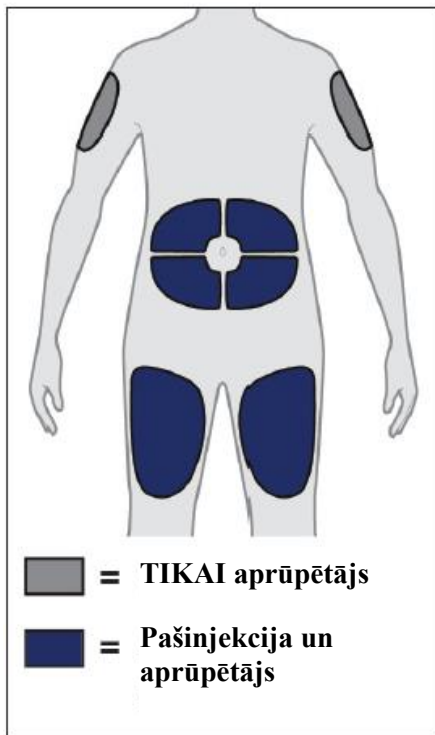


D attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

a. Atstājiat pilnšļirci istabas temperatūrā 15 – 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.

- **Nesildiet** pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

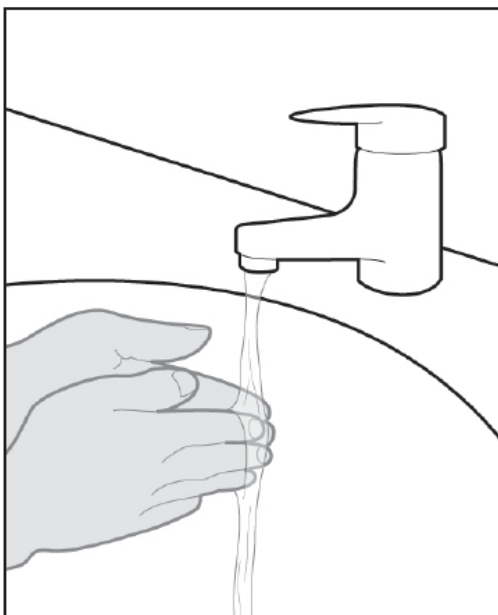
5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

a. Jūs varat injicēt:

- augšstilbu priekšpusē
- vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu
- augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja to veic aprūpētājs).

- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no Jūsu nabas vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, nobrāzta vai rētaina.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši piepaceltā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas plankumā vai bojātā ādā.
- **Neinjicējiet** caur apgērbu.

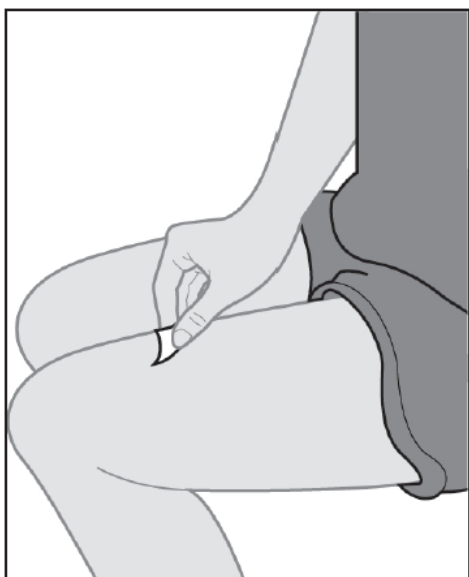
b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunajai injekcijas vietai jābūt vismaz 3 cm (1,2 collas) attālumā no iepriekš izmantotās injekcijas vietas.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.

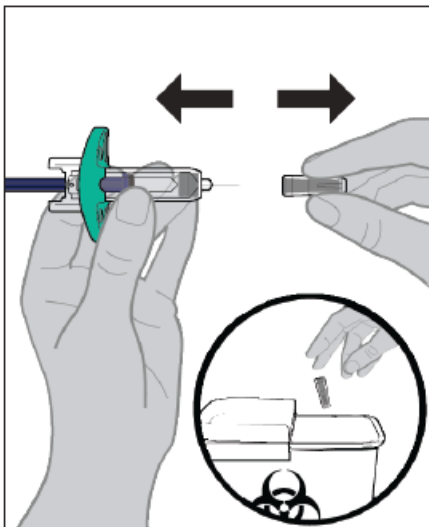


G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot aplveida kustību.
- b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.

• Pirms injekcijas veikšanas **nepūti** uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

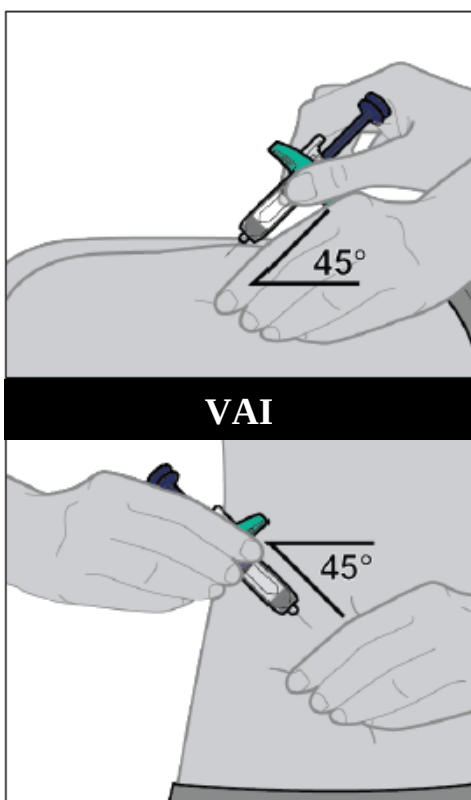


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Noņemiet vāciņu, turot pilnšļirci ar vienu roku. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt
- **Nepieskarieties** adatai. Šāda rīcība var radīt traumas, ko izraisa adatas dūriens.
- **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Uzreiz izmetiet vāciņu aso priekšmetu izmešanas konteinerā.
- Adatas galā drīkst būt redzams šķidrums piliens.

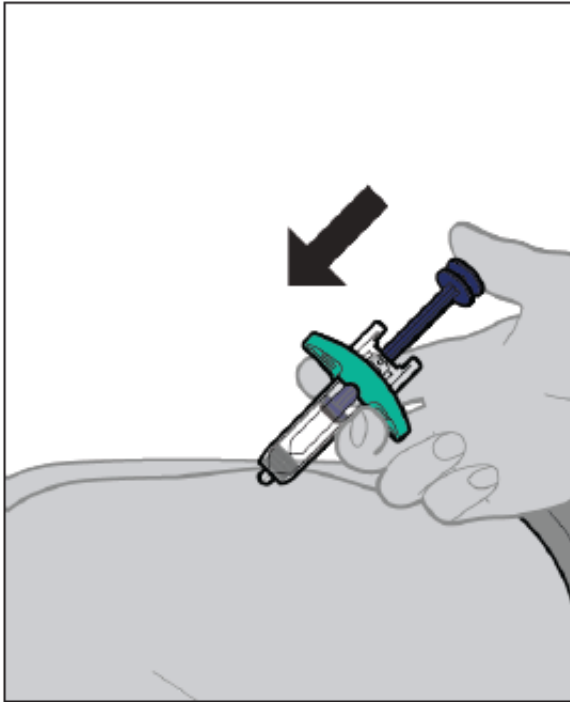


I attēls

9. Novietojiet pilnšļirci injekcijas vietā

a. Viegli satveriet ādas kroku injekcijas vietā ar vienu roku.

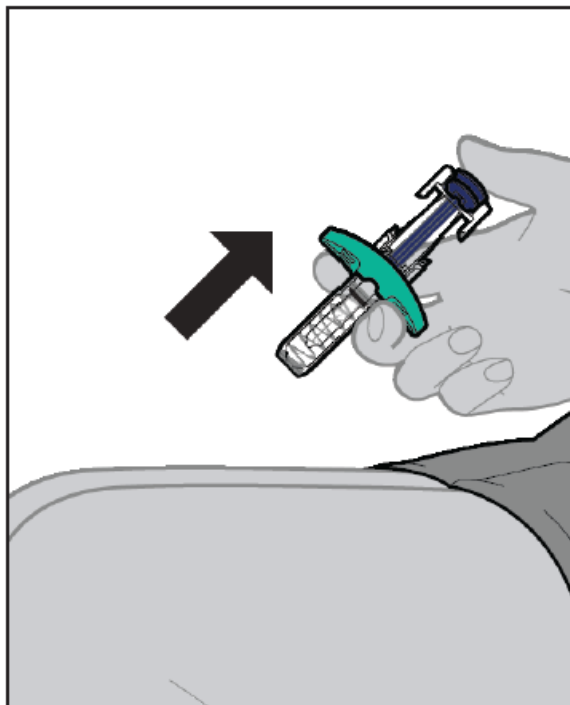
b. Turot pilnšļirci aiz korpusa, ieduriet adatu pilnībā ādas krokā 45 grādu leņķī, izmantojot ātru un “bultai līdzīgu” kustību.



J attēls

10. Veiciet injekciju

- a. Pēc adatas ievadīšanas atlaidiet saspiesto ādu.
 - b. Lēni spiediet virzuli līdz galam uz leju, līdz viss šķidrums ir injicēts un šļirce ir tukša.
- **Nemainiet** pilnšļirces stāvokli pēc injekcijas uzsākšanas.



K attēls

11. Noņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un apkopiet injekcijas vietu

- a. Kad pilnšļirce ir tukša, lēni paceliet īkšķi no virzuļa, līdz adata ir pilnībā pārklāta ar adatas aizsargvāciņu.
 - b. Apstrādājiet injekcijas vietu ar vati vai marli, viegli piespiežot, bez berzēšanas, un uzklājiet adhezīvu pārsēju vajadzības gadījumā. Var rasties neliela asiņošana.
- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
 - **Neberzējiet** injekcijas vietu.



L Attēls

12. Iznīciniet pilnšļirci

- a. Izmetiet izlietoto pilnšļirci speciālā tvertnē asu priekšmetu izmešanai kā norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- b. Spirta salveti un iepakojumu var izmest mājsaimniecības atkritumos.
- Vienmēr turiet pilnšļirci un aso priekšmetu izmešanas speciālo konteineri bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *adalimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos **Pacienta atgādinājumu karti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Yuflyma lietošanas un ārstēšanās laikā ar Yuflyma. Turiet šo **Pacienta atgādinājuma karti** sev līdzī ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu..

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto

Yuflyma satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūnsistēmu (aizsardzības sistēmu).

Yuflyma ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts
- poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts
- ar entezītu saistīts artrīts
- ankilozējošais spondilīts
- aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem pierādījumiem par ankilozējošo spondilītu
- psoriātiskais artrīts
- perēkļainā psoriāze
- *Hidradenitis suppurativa*
- Krona slimība
- čūlainais kolīts
- neinfekciozs uveīts.

Yuflyma aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar specifisku mērķi organismā.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF α), kas ir iesaistīta imūnsistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Pievienojoties TNF α , Yuflyma samazina iekaisuma procesu šajās slimībās.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto vidēji smaga līdz smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Yuflyma var izmantot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Jūsu ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistītais artrīts ir iekaisuma slimība, kas skar locītavas un vietas, kur cīpslas pievienotas kauliem.

Yuflyma lieto ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Ankilozējošais spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiskiem pierādījumiem

Ankilozējošais spondilīts un aksiālais spondiloartrīts bez radiogrāfiskiem pierādījumiem par ankilozējošo spondilītu ir mugurkaula iekaisuma slimības.

Yuflyma lieto, lai ārstētu smagu ankilozējošo spondilītu un aksiālo spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta rentgenogrammas pierādījumiem pieaugušajiem. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti ir saistīta ar psoriāzi.

Yuflyma lieto psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, plāksnveida, ādas plankumus ar garozu, kas pārklāti ar sudrabetām zvīnām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupināšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu līdz smagu hronisko perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem un
- smagu hronisko perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem lokālā terapija un fototerapija vai nu nav palīdzējusi ļoti labi, vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (strutojošs sviedru dziedzeru iekaisums) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (punus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, zem padusēm, iekšējos augšstilbus, cirkšņus un dibenu. Skartajās vietās var veidoties rētas.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- mērenu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Yuflyma var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas skar noteiktas acs daļas. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu, kuru iekaisums ietekmē acs aizmuguri
- bērņus ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma, kuru iekaisums ietekmē acs priekšdaļu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melņus punktus vai līņiju šķipsņās, kas pārvietojas pa redzes lauku). Yuflyma iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

2. Kas Jums jāzina, pirms Yuflyma lietošanas

Nelietojiet Yuflyma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. apakšpunktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yuflyma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Yuflyma un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekcijas, kamēr saņemat ārstēšanu ar Yuflyma. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un ietvert:
 - tuberkulozi
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
 - smagu asins infekciju (sepsi).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Yuflyma.

- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atgriezties, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja esat vecāks par 65 gadiem, pastāv lielāka iespēja, ka Yuflyma lietošanas laikā Jums radīsies infekcijas. Kamēr Jūs tiek ārstēti ar Yuflyma, Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas.

Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Yuflyma.
 - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Yuflyma, ārsts pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, tai skaitā Jūsu medicīnisko vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentgenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartē**.
 - Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja esat saņēmis ārstēšanu tuberkulozes profilaksei.
 - Ja parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, svara zudums, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
 - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Yuflyma var izraisīt vīrusa atkārtotu aktivitāti.
 - Retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV atkārtota aktivizēšanās var būt dzīvībai bīstama.

Ķirurģijas vai zobu procedūra

- Ja Jums tūlīt paredzēta operācija vai zobārstniecības procedūras, lūdzu, informējiet ārstu, ka lietojat Yuflyma. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt lietot Yuflyma.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Yuflyma. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

Vakcinācijas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst ievadīt, kamēr saņemat Yuflyma.
 - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
 - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas bērniem veikt visas plānotās vakcinācijas.
 - Ja Jūs saņēmt Yuflyma, kamēr Jūs bijāt grūtniecības stāvoklī, Jūsu bērnam var būt lielāks risks iegūt kāduinfekciju aptuveni piecus mēnešus pēc pēdējās Yuflyma devas, ko saņēmt grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem

par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Yuflyma, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt Yuflyma.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums parādās drudzis, kas nepāriet, parādās gaiši zilumi vai ļoti viegli parādās asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir bijuši noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto Yuflyma vai citus TNF blokatorus.
 - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leukēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
 - Ja lietojat Yuflyma, var palielināties limfomas, leukēmijas vai citu vēža veidu rašanās risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet ārstam, ja lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Yuflyma.
 - Pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja bojājumu pazīmes mainās, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kas tiek ārstēta ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācijas: ja iespējams, bērniem pirms Yuflyma lietošanas ir jāveic visas vakcinācijas.

Citas zāles un Yuflyma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūs nedrīkstat lietot Yuflyma kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas, paaugstināta smagas infekcijas riska dēļ:

- anakinra
- abatacepts.

Yuflyma var lietot kopā ar:

- metotreksātu
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem)
- steroīdiem vai pretsāpju medikamentiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL)

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un turpināt tās lietošanu vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma ārstēšanas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Yuflyma drīkst lietot grūtniecības laikā, tikai ja nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, nav lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi Yuflyma, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma Yuflyma.
- Yuflyma var lietot barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jūs saņemat Yuflyma grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas risks.
- Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuflyma maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties reibonis un redzes traucējumi.

Yuflyma satur nātriju

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

3. Kā lietot Yuflyma

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

Yuflyma ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Yuflyma.

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes

Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Yuflyma. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāts nav piemērots, Yuflyma var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu kopā ar Yuflyma terapiju, ārsts var izlemt ievadīt Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
------------	-------------------------	---

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 2 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc pirmās devas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecumam ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 40 mg deva, kam seko 40 mg vienu nedēļu vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

4–17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
--	---	-----------------

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas secīgas dienas), kam seko 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc divām nākamajām nedēļām turpiniet ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā nozīmējis ārsts.	Ieteicams katru dienu nomazgāt skartās vietas ar antiseptisku līdzekli.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu vēlāk.	Ja Jums ir neatbilstoša reakcija uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katrā otrajā nedēļā. Ietekmētās vietas ieteicams mazgāt ar antiseptisku līdzekli katru dienu.

Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 40 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama ātrāka reakcija, ārsts var nozīmēt pirmo 160 mg devu (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, pēc divām nedēļām - 20 mg. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg (vienā	Jūsu ārsts devu biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

	dienā divas injekcijas pa 40 mg), pēc divām nedēļām - 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	
--	---	--

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu sākot ar nedēļu pēc pirmās devas.	Kortikosteroīdi vai citas zāles, kas ietekmē imūnsistēmu, var turpināt lietot, kamēr lietojat Yuflyma. Yuflyma var lietot arī vienu pašu.
Bērniem no divu gadu vecuma un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas sākšanas. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Bērni un pusaudži no 2 gadiem un ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 80 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 40 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
--	-------------------------	---

Lietošanas un ievadīšanas veids

Yuflyma tiek ievadīts ar injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāk norādījumi par to, kā injicēt Yuflyma, ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Yuflym vairāk, nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Yuflyma biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, zvaniet ārstam vai farmaceitam un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr nēsājiet līdzī zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Yuflyma

Ja aizmirstat par injekciju, Jums jāinjicē nākamā Yuflyma deva, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu tā, kā Jums būtu sākotnēji iepļānotajā dienā, ja iepriekš nebūtu aizmirsis devu.

Ja pārtraucat lietot Yuflyma

Lēmums pārtraukt Yuflyma lietošanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Yuflyma, 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. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmākā

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes
- pietūkusi seja, rokas, pēdas
- apgrūtināta elpošana, rīšana
- elpas trūkums pie fiziskām aktivitātēm vai gulus stāvoklī vai pēdu pietūkums

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām:

- infekcijas pazīmes - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot
- vājums vai nogurums
- klepus
- tirpas
- nejutīgums

- redzes dubultošanās
- roku vai kāju vājums
- uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot Yuflyma.

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
- skeleto-muskulāras sāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcijas
- mutes infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- reproduktīvo orgānu infekcijas
- urīnceļu infekcija
- sēnīšu infekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija)
- trauksme
- miega traucējumi
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums
- migrēna
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo)
- ātra sirdsklauvēšanās sajūta
- paaugstināts asinsspiediens
- pietvīkums
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem)
- klepus
- astma
- elpas trūkums

- kuņģa-zarnu trakta asiņošana
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas)
- gastroezofageālā atvēršanas slimība
- Šēgrena sindroms (tai skaitā sausās acis un sausumu mutē)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zilumi
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes parādīšanās vai pasliktināšanās
- muskuļu krampji
- asinis urīnā
- problēmas ar nierēm
- sāpes krūtīs
- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- traucēta dzīšana

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību)
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts)
- acu infekcijas
- bakteriālas infekcijas
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija)
- vēzis
- vēzis, kas ietekmē limfas sistēmu
- melanoma
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk parādās kā sarkoidoze)
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums)
- trīce (drebuļi)
- neiropātija (nervu darbības traucējumi)
- trieka
- dzirdes zudums, dūkoņa
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu
- sirdslēkme
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis vēnā, asinsvadu nosprostojums
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisumu)
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums)
- pleiras izsvīdums (neparasta šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi

- taukainas aknas
- svīšana naktī
- rēta
- patoloģisks muskuļu sabrukums
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums)
- miega traucējumi
- impotence
- iekaisumi

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leukēmija (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes)
- smaga alerģiska reakcija ar šoku
- multiplā skleroze
- nervu traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu)
- sirds pārtrauc sūkņēšanu
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās)
- zarnu perforācija (caurums zarnā)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnsistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīni simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- daudzformu eritēma (iekaisuši ādas izsitumi)
- vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas ādas izsitumi)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēzis, kas bieži ir letāls)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8; Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpura krāsas bojājums uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa pasliktināšanās, ko sauc par dermatomiozītu (redzams kā ādas izsitumi, ko pavada muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot Yuflyma, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai ar asins analīzēm. Tas iekļauj:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems balto asins šūnu skaits
- zems eritrocītu skaits
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts balto asins šūnu skaits
- zems trombocītu skaits
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs
- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts glikozes līmenis asinīs
- augsts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
- asinīs esošas autoantivielas
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna mērījums (aknu asins analīze)

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zems balto asins šūnu skaits, eritrocītu un trombocītu skaits

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Yuflyma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/markējuma pēc EXP.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva glabāšana:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Yuflyma pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienas — pārliecinieties, ka tā ir pasargāta no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā, pildspalvveida pilnšļirce **jāizlieto 31 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota atpakaļ ledusskapī.**

Jums jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Yuflyma

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrijs acetāts trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Yuflyma 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā sterils adalimumaba šķīdums, kurā 40 mg adalimumaba izšķīdināti 0,4 ml šķīduma.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirce ar adatu ir vienreiz lietojama injekciju sistēma ar automatizētām funkcijām. Pildspalvveida pilnšļirces katrā pusē ir lodziņš, caur kuru pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē var redzēt Yuflyma šķīdumu.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļirces. 1 pildspalvveida pilnšļircei ir 2 spirta salvetes (1 rezervei). 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļirču iepakojumos katra pildspalvveida pilnšļirce tiek piegādāta ar 1 spirta salveti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Yuflyma var būt pieejama kā pilnšļirce un/vai pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Citi informācijas avoti

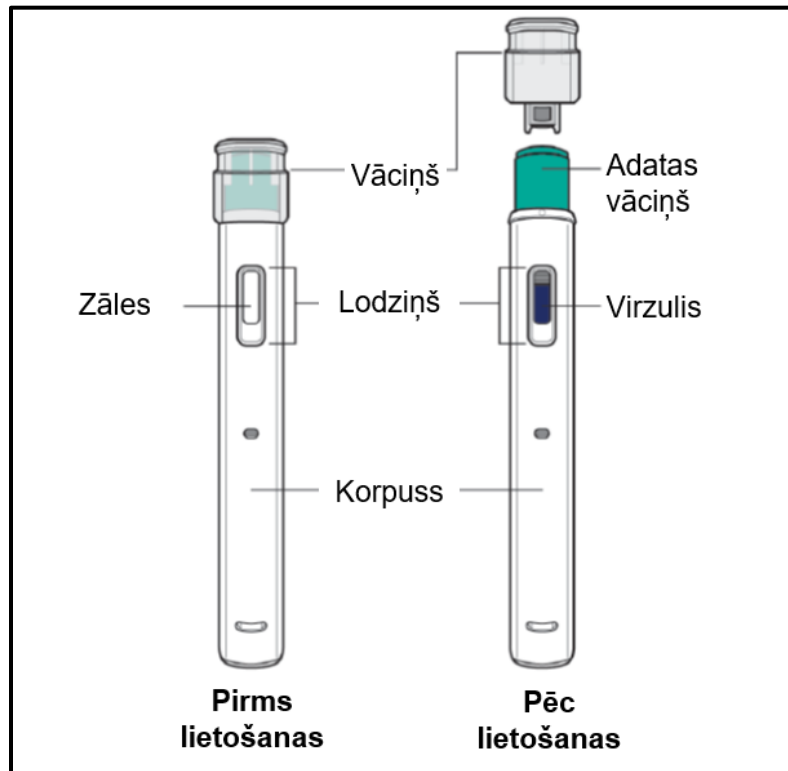
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

7. Lietošanas norādījumi

- Turpmākie norādījumi paskaidro, kā sev veikt subkutānu Yuflyma injekciju, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi izpildiet to.
- Ārsts, medmāsa vai farmaceits Jūs informēs par pašinjicēšanas metodi.
- **Nemēģiniet** sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavot un ievadīt injekciju.
- Pēc pareizas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirce



A attēls

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

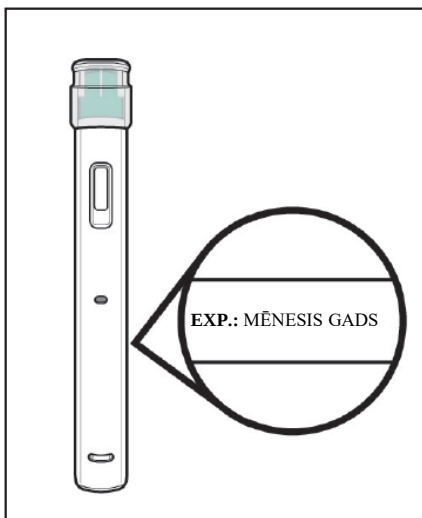
Nenoņemiet vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. Glabāiet Yuflyma bērniem nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

- Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet 1 pildspalvveida pilnšļirci no kastītes, kas uzglabāta ledusskapī.
- Pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:
 - pildspalvveida pilnšļirce
 - 1 spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates picīņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



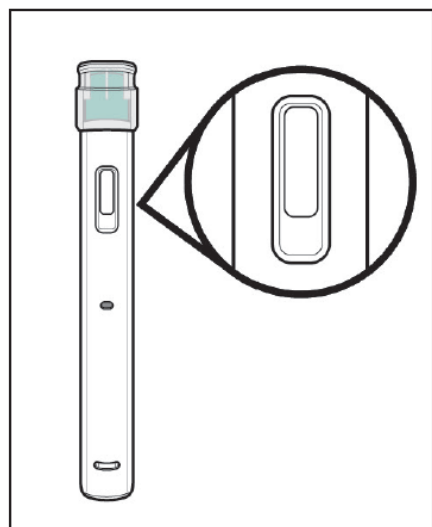
B attēls

2. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pārlicinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un deva.
- Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci un pārlicinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja:

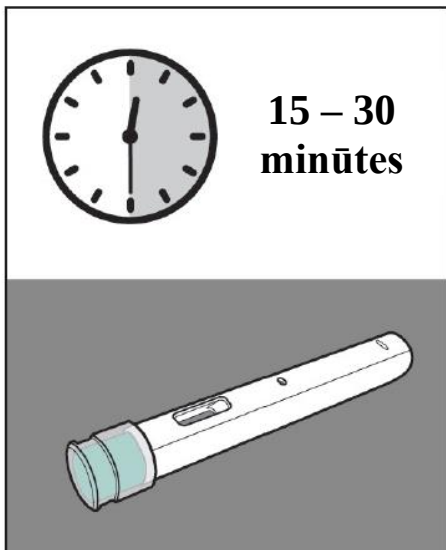
- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.



C. attēls

3. Pārbaudiet zāles.

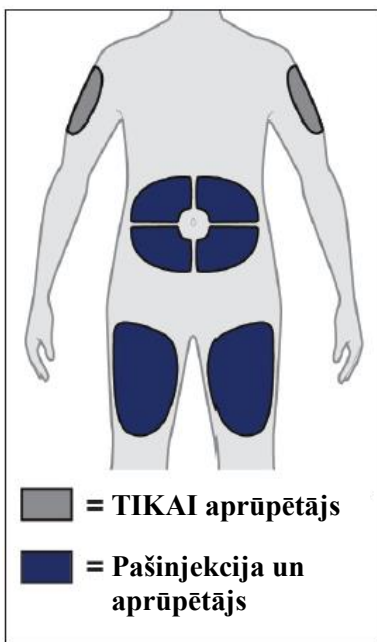
- Apskatiet caur lodziņu un pārlicinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns un bez daļiņām.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
 - Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.



D. attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

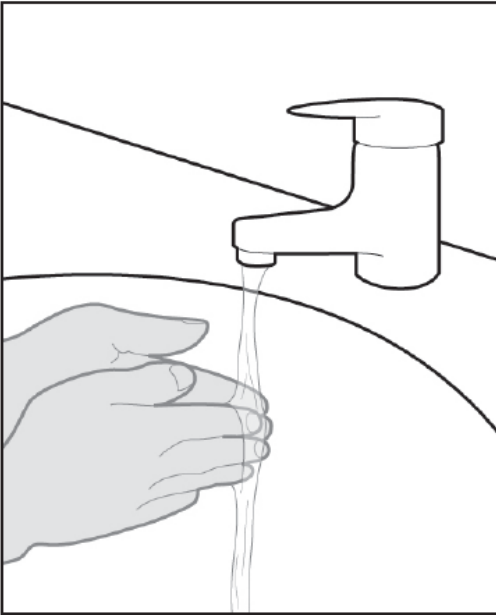
- a. Atstāijiet pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.
- **Nesildiet** pildspalvveida pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

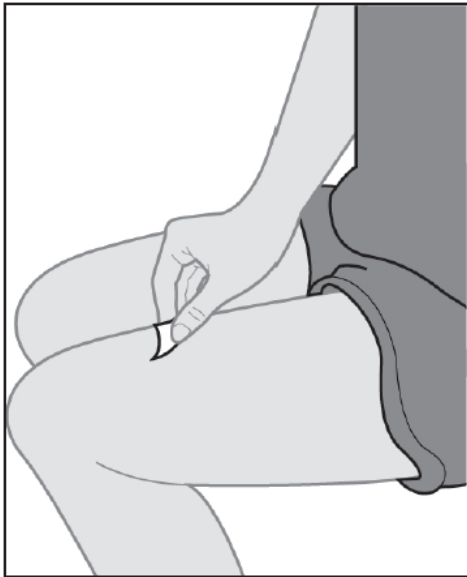
- a. Jūs varat injicēt:
 - augšstilbu priekšpusē
 - vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu.
 - augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja esat aprūpētājs).
- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no nabas, vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, ar zilumu vai rētaina.
- Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet tieši paaugstinātā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas plankumā vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunai injekcijas vietai jāatrodas vismaz 3 cm (1,2 collu) attālumā no injekcijas vietas, kuru izmantojāt iepriekš.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

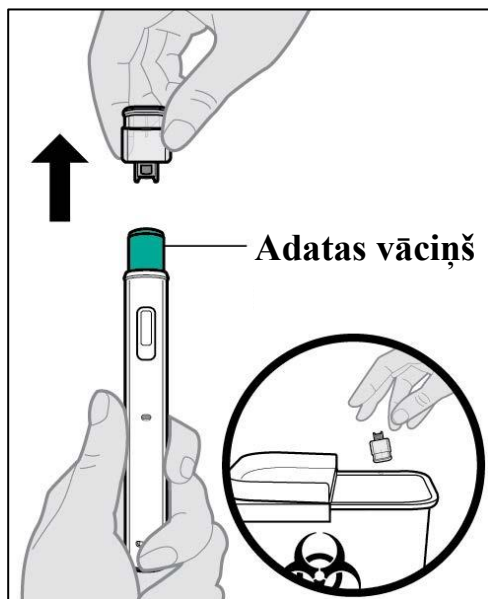
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.



G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot apļveida kustību
 - b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.
- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti**et uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

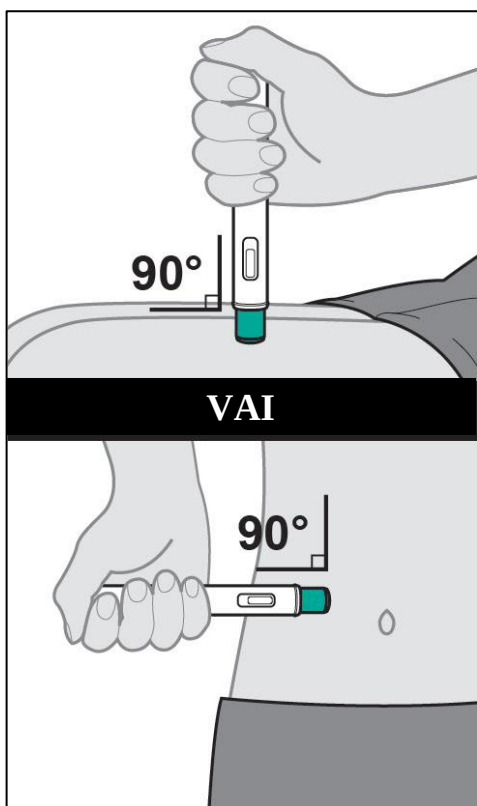


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Ar vienu roku turiet pildspalvveida pilnšļircis injektora korpusu ar vāciņu uz augšu. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

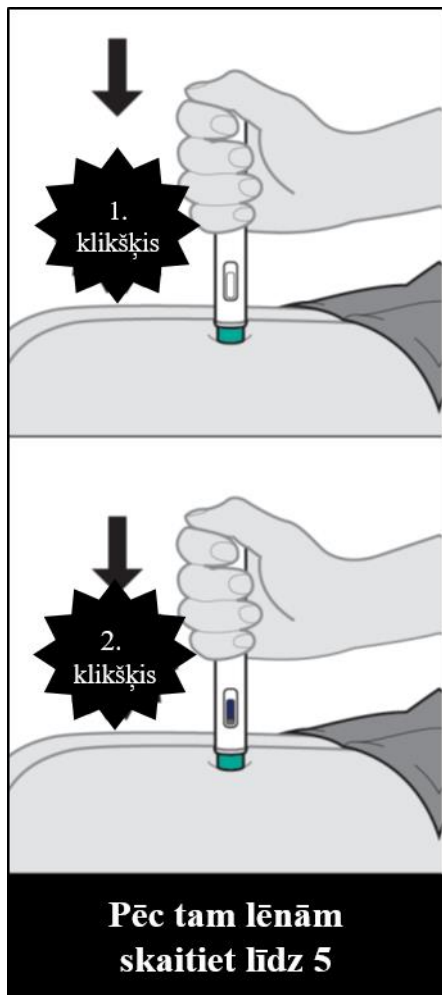
- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt.
- **Nepieskarieties** adatai vai adatas pārsegam. Tā var izraisīt adatas dūriena radītu ievainojumu.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. Atbrīvojieties no vāciņa nekavējoties, ievietojot tvertnē aso priekšmetu izmešanai.
- Adata galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.



I attēls

9. Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci injekcijas vietā.

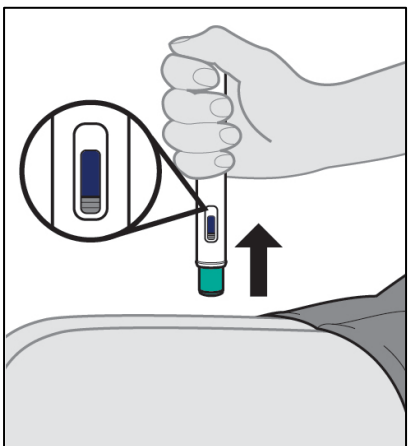
- a. Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- b. Nesatverot un nenostiepjot ādu, novietojiet pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas 90 grādu leņķī.



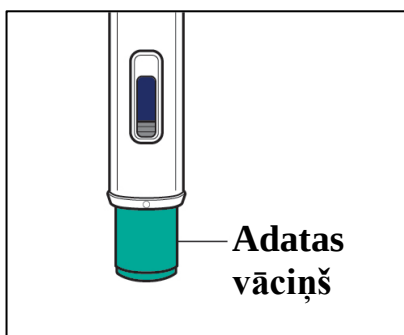
J. attēls

10. Veiciet injekciju

- a. **Stingri** piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pie ādas. Uzsākot injekciju, Jūs dzirdēsiet 1. skaļo “klikšķi”, un zilais virzuļa kāts sāks piepildīt lodziņu.
 - b. Pildspalvveida pilnšļirci turiet stingri pret ādu un noklausieties 2. skaļo "klikšķi".
 - c. Pēc tam, kad būsiet dzirdējis 2. skaļo “klikšķi”, turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu ādai un lēnām skaitiet līdz 5, lai pārliecinātos, ka injicējat visu devu.
- **Nemainiet** pildspalvveida pilnšļirces pozīciju pēc injekcijas uzsākšanas.



K attēls



L attēls

11. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas un veiciet apkopi injekcijas vietai

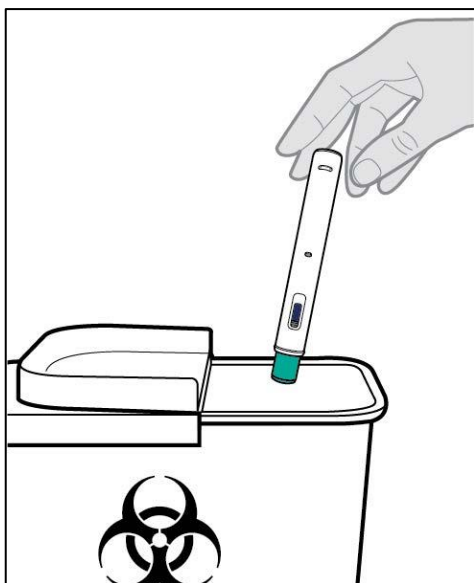
- Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci un pārļiecinieties, ka zilā virzuļa stienis ar pelēko galu piepilda lodziņu pilnībā.
- Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas.

- Pēc pildspalvveida pilnšļirces noņemšanas no injekcijas vietas, adata tiks apsegta automātiski. **Neuzlieciet** pildspalvveida pilnšļircei vāciņu.

- Ja lodziņš nav pilnībā zils vai zāles joprojām tiek injicētas, tas nozīmē, ka neesat saņēmis pilnu devu. Nekavējoties zvaniet veselības aprūpes speciālistam.

- Apstrādājiet injekcijas vietu ar vati vai marli, viegli piespiežot, nevis berzējot, un uzklājiet adhezīvo pārsēju vajadzības gadījumā. Var rasties neliela asiņošana.

- Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- Neberzējiet** injekcijas vietu.



M attēls

12. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

- Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci speciālā aso priekšmetu izmešanas konteinerī atbilstoši ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.
 - Spirta salveti un iepakojumu var izmest sadzīves atkritumos.
- Vienmēr turiet pildspalvveida pilnšļirci un speciālo aso priekšmetu konteineru bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē *adalimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos **Pacienta atgādinājumu karti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Yuflyma lietošanas un ārstēšanās laikā ar Yuflyma. Turiet šo **Pacienta atgādinājuma karti** sev līdzī ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto

Yuflyma satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūnsistēmu (aizsardzības sistēmu).

Yuflyma ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts
- perēkļainā psoriāze
- Hidradenitis suppurativa
- Krona slimība
- čūlainais kolīts
- neinfekciozs uveīts.

Yuflyma aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar specifisku mērķi organismā.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF α), kas ir iesaistīta imūnsistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Pievienojoties TNF α , Yuflyma samazina iekaisuma procesu šajās slimībās.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto vidēji smaga līdz smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Yuflyma var izmantot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, plāksnveida, ādas plankumus ar garozu, kas pārklāti ar sudrabotām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupināšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Yuflyma lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu hronisko perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (punus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, zem padusēm, iekšējos augšstilbus, cirkšņus un dibenu. Skartajās vietās var veidoties rētas.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- mērenu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Yuflyma var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas skar noteiktas acs daļas. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu, kuru iekaisums ietekmē acs aizmuguri
- bērnus ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma, kuru iekaisums ietekmē acs priekšdaļu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai līniju šķipsnas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Yuflyma iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

2. Kas Jums jāzina, pirms Yuflyma lietošanas

Nelietojiet Yuflyma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yuflyma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Yuflyma un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekcijas, kamēr saņemat ārstēšanu ar Yuflyma. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un ietvert:
 - tuberkulozi
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
 - smagu asins infekciju (sepsi).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Yuflyma.

- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atgriezties, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja esat vecāks par 65 gadiem, pastāv lielāka iespēja, ka Yuflyma lietošanas laikā Jums radīsies infekcijas. Kamēr Jūs tiekat ārstēti ar Yuflyma, Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas.

Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Yuflyma.
 - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Yuflyma, Ārsts pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, ieskaitot Jūsu medicīnisko vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentgenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumu kartē**.
 - Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja esat saņēmis ārstēšanu tuberkulozes profilaksei.
 - Ja parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, svara zudums, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
 - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Yuflyma var izraisīt vīrusa atkārtotu aktivitāti.
 - Retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV atkārtota aktivizēšanās var būt dzīvībai bīstama.

Kirurģijas vai zobu procedūra

- Ja Jums tūlīt paredzēta operācija vai zobārstniecības procedūras, lūdzu, informējiet ārstu, ka lietojat Yuflyma. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt lietot Yuflyma.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Yuflyma. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

Vakcinācijas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst ievadīt, kamēr saņemat Yuflyma.

- Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
- Ir ieteicams, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas bērniem veikt visas plānotās vakcinācijas.
- Ja Jūs saņēmtāt Yuflyma, kamēr Jūs bijāt grūtniecības stāvoklī, Jūsu bērnam var būt lielāks risks iegūt kādu infekciju aptuveni piecus mēnešus pēc pēdējās Yuflyma devas, ko saņēmtāt grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Yuflyma, ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt Yuflyma.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismāvar neveidoties pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums parādās drudzis, kas nepāriet, parādās gaiši zilumi vai ļoti viegli parādās asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir bijuši noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto Yuflyma vai citus TNF blokatorus.
 - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leukēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
 - Ja lietojat Yuflyma, var palielināties limfomas, leukēmijas vai citu vēža veidu rašanās risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet ārstam, ja lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Yuflyma.
 - Pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja bojājumu pazīmes mainās, pastāstiet par to ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kas tiek ārstēta ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācijas: ja iespējams, bērniem pirms Yuflyma lietošanas ir jāveic visas vakcinācijas.

Citas zāles un Yuflyma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūs nedrīkstat lietot Yuflyma kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas palielināta nopietnas infekcijas riska dēļ:

- anakinra
- abatacepts.

Yuflyma var lietot kopā ar:

- metotreksātu
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem)
- steroīdiem vai pretsāpju medikamentiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un turpināt tās lietošanu vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma ārstēšanas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Yuflyma drīkst lietot grūtniecības laikā, tikai ja nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, nav lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi Yuflyma, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma Yuflyma.
- Yuflyma var lietot barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jūs saņemat Yuflyma grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas risks.
- Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuflyma vmaz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties reibonis un redzes traucējumi.

Yuflyma satur nātriju

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

3. Kā lietot Yuflyma

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

Yuflyma ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Yuflyma.

Reimatoīdais artrīts

Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Yuflyma. Ja ārsts nolēmj, ka metotreksāts nav piemērots, Yuflyma var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu kopā ar Yuflyma terapiju, ārsts var izlemt ievadīt Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc pirmās devas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg deva (viena 80 mg injekciju) divas nedēļas vēlāk. Pēc divām nākamajām nedēļām turpiniet ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā nozīmējis ārsts.	Ieteicams katru dienu nomazgāt skartās vietas ar antiseptisku līdzekli.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu vēlāk.	Ja Jums ir neatbilstoša reakcija uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katrā otrajā nedēļā. Ietekmētās vietas ieteicams mazgāt ar antiseptisku līdzekli katru dienu.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (viena 80	Ārsts var palielināt

no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 40 kg vai vairāk	mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama ātrāka reakcija, ārsts var nozīmēt pirmo 160 mg devu (divi 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži līdz 17 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 80 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas),	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

	pēc divām nedēļām – 80 mg (viena 80 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	
--	--	--

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu sākot ar nedēļu pēc pirmās devas.	Lietojot Yuflyma, var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūnsistēmu. Yuflyma var lietot arī vienu pašu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver mazāk par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadiem un ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 80 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 40 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Yuflyma tiek ievadīta ar injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāk norādījumi par to, kā injicēt Yuflyma, ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Yuflym vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Yuflyma biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, zvaniet ārstam vai farmaceitam un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr nēsājiet līdzī zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Yuflyma

Ja aizmirstat par injekciju, Jums jāinjicē nākamā Yuflyma deva, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu tā, kā Jums būtu sākotnēji iepļānotajā dienā, ja iepriekš nebūtu aizmirsis devu.

Ja pārtraucat lietot Yuflyma

Lēmums pārtraukt Yuflyma lietošanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Yuflyma, simptomi var atjaunoties.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmākā

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alergiskas reakcijas pazīmes
- pietūkusi seja, rokas, pēdas
- apgrūtināta elpošana, rīšana
- elpas trūkums pie fiziskām aktivitātēm vai guļus stāvoklī vai pēdu pietūkums.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk turpmākā

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

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot Yuflyma.

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
- skeleto-muskulāras sāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcijas
- mutes infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- reproduktīvo orgānu infekcijas
- urīnceļu infekcija

- sēnīšu infekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija)
- trauksme
- miega traucējumi
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums
- migrēna
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo)
- ātra sirdsklauvēšanās sajūta
- paaugstināts asinsspiediens
- pietūkums
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem)
- klepus
- astma
- elpas trūkums
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas)
- gastroezofageālā atvīļņa slimība
- Šēgrena sindroms (tai skaitā sausās acis un sausumu mutē)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zilumi
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes parādīšanās vai pasliktināšanās
- muskuļu krampji
- asinis urīnā
- problēmas ar nierēm
- sāpes krūtīs
- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- traucēta dzīšana

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- oportūnistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību)
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts)
- acu infekcijas

- bakteriālas infekcijas
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija)
- vēzis
- vēzis, kas ietekmē limfas sistēmu
- melanoma
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk parādās kā sarkoidoze)
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums)
- trīce (drebuļi)
- neiropātija (nervu darbības traucējumi)
- trieka
- dzirdes zudums, dūkoņa
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu
- sirdslēkme
- maisiņš lielārtērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis vēnā, asinsvadu nosprostojums
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisumu)
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums)
- pleiras izsvīdums (neparasta šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi
- taukainas aknas
- svīšana naktī
- rēta
- patoloģisks muskuļu sabrukums
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums)
- miega traucējumi
- impotence
- iekaisumi

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leukēmija (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes)
- smaga alerģiska reakcija ar šoku
- multiplā skleroze
- nervu traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu)
- sirds pārtrauc sūkņēšanu
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās)
- zarnu perforācija (caurums zarnā)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnsistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīni simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- daudzformu eritēma (iekaisuši ādas izsitumi)

- vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas ādas izsitumi)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēzis, kas bieži ir letāls)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8; Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpura krāsas bojājums uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa pasliktināšanās, ko sauc par dermatomiozītu (redzams kā ādas izsitumi, ko pavada muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot Yuflyma, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai ar asins analīzēm. Tas iekļauj:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits
- mazs eritrocītu skaits
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts balto asins šūnu skaits
- zems trombocītu skaits
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs
- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts glikozes līmenis asinīs
- augsts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
- asinīs esošas autoantiviēlas
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna mērījums (aknu asins analīze)

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits, eritrocītu un trombocītu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Yuflyma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/markējuma pēc EXP.

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

Uzglabāt pilnšļirci ar adatas aizsargvāciņu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva glabāšana:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Yuflyma pilnšļirci ar adatas aizsargvāciņu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienas — noteikti pasargājiet to no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā, šļirce **jāizlieto 31 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota** atpakaļ ledusskapī.

Jums jāreģistrē datums, kad šļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāizmet.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yuflyma satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrijs acetāts trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Yuflyma pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu ārējais izskats un iepakojums

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu tiek piegādāts kā sterils šķīdums, kurā 80 mg adalimumaba izšķīdināti 0,8 ml šķīduma.

Yuflyma pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur adalimumaba šķīdumu. 1 pilnšļirce tiek piegādāta ar 2 spirta salvetēm (1 rezervei).

Yuflyma pilnšļirce ir stikla šļirce ar adatas aizsargvāciņu un satur adalimumaba šķīdumu. 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu iepakojumā tiek piegādāta ar 2 spirta salvetēm (1 rezervei).

Yuflyma var būt pieejama kā pilnšļirce un/vai pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

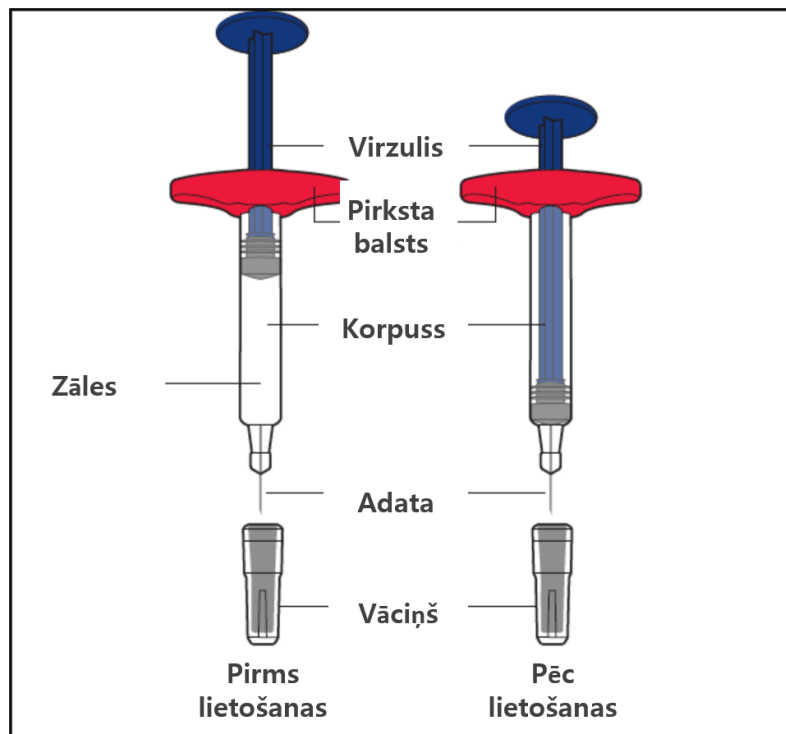
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

7. Lietošanas norādījumi

- Turpmākie norādījumi paskaidro, kā sev veikt subkutānu Yuflyma injekciju, izmantojot pilnšļirci. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi izpildiet to.

- Ārsts, medmāsa vai farmaceīts Jūs informēs par pašinjicēšanas metodi.
- **Nemēģiniet** sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā sagatavot un ievadīt injekciju.
- Pēc pareizas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Yuflyma pilnšļirce



A attēls

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

Noņemiet adatas aizsargu tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiēt Yuflyma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

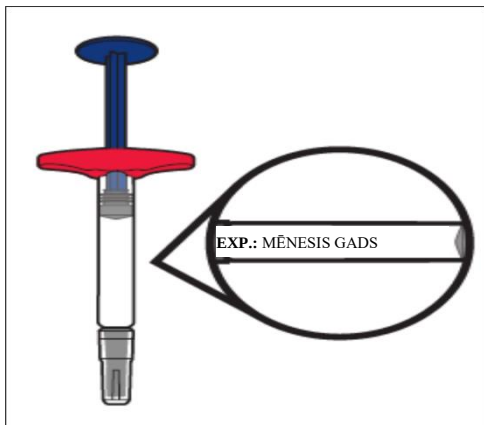
1. Savāciet piederumus injekcijai

- Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet 1 pilnšļirci no ledusskapja uzglabātā iepakojuma.
 - Turiet pilnšļirces korpusu, izņemot to no kastītes. **Nepieskarieties** virzulim.
- Pārliedzinieties, ka Jums ir šādi piederumi:

- Pilnšļirce
- Spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



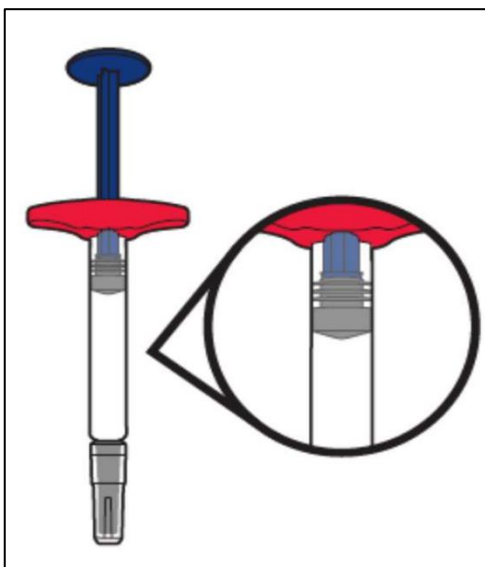
B attēls

2. Pārbaudiet pilnšļirci

- Pārliedzinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un deva.
- Apskatiet pilnšļirci un pārliedzinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces etiķetes.

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

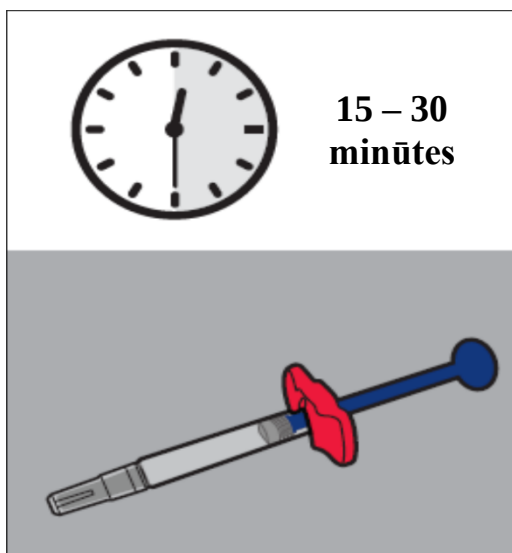
- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.



C attēls

3. Pārbaudiet zāles

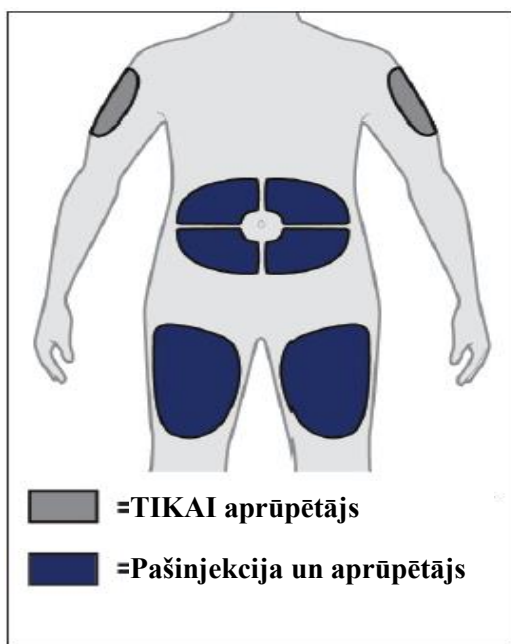
- Apskatiet zāles un pārliedzinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns, bez daļiņām.
- Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
 - Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.



D attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

- a. Atstādiet pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.
- **Nesildiet** pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

- a. Jūs varat injicēt:
 - augšstilbu priekšpusē
 - vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu
 - augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja Jūs esat aprūpētājs).
- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no nabas, vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, ar zilumu, vai rētu.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši paaugstinātā vietā biezos, sarkanos vai zvīņainos ādas plankumos vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunajai injekcijas vietai jāatrodas vismaz 3 cm (1,2 collu) attālumā no injicēšanas vietas, kuru izmantojāt iepriekš.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

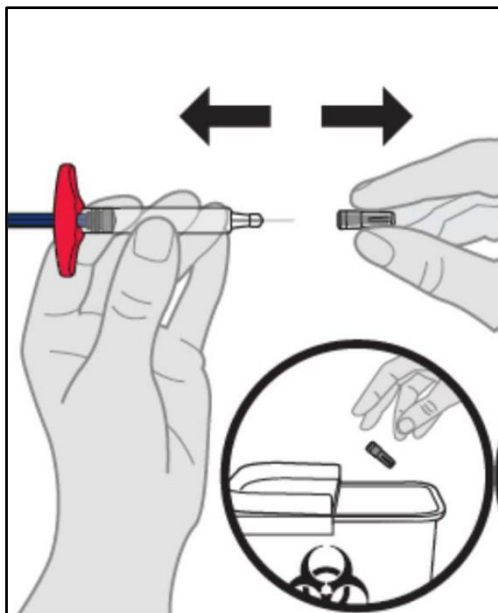
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.



G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot apļveida kustību.
 - b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.
-
- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti**et uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

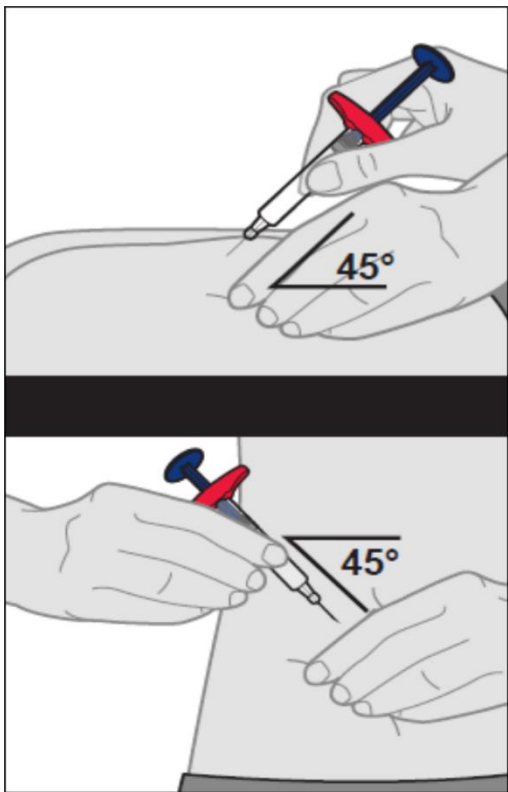


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Noņemiet vāciņu, turot pilnšļirces korpusu ar vienu roku. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

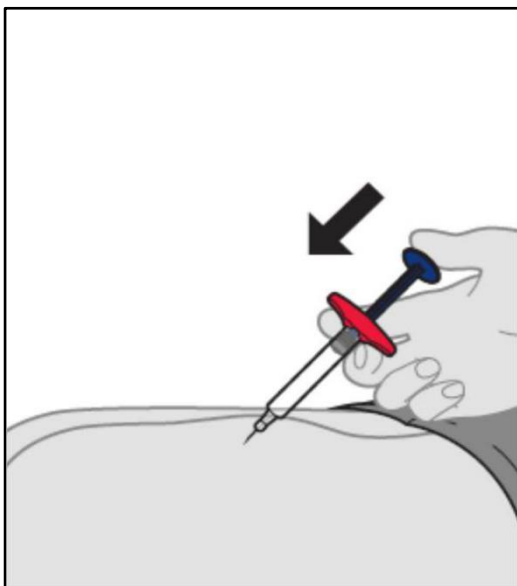
- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt
- **Nepieskarieties** adatai. Šāda rīcība var radīt traumas, ko izraisa adatas dūriens.
- **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Uzreiz izmetiet vāciņu aso priekšmetu izmešanas konteinerā.
- Adatas galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.



I attēls

9. Novietojiet pilnšļirci injekcijas vietā

- a. Ar vienu roku viegli satveriet ādas kroku injekcijas vietā.
- b. Turot pilnšļirci aiz korpusa, pilnībā ieduriet adatu ādas krokā 45° leņķī, izmantojot ātru un “bultai līdzīgu” kustību.

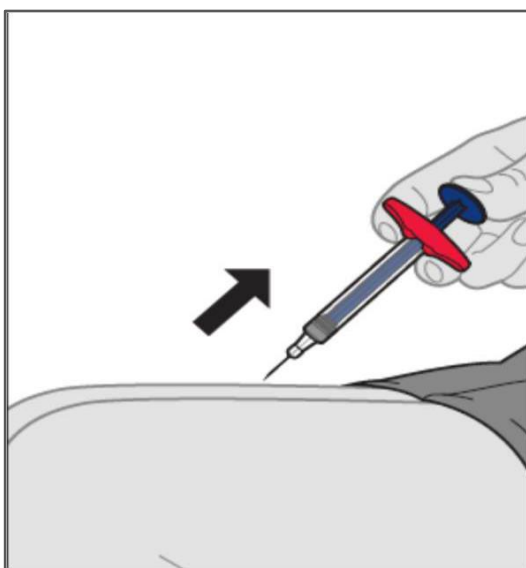


J attēls

10. Veiciet injekciju

- a. Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet saspiesto ādu.
- b. Lēni spiediet virzuli līdz galam, līdz viss šķidrums ir injicēts un šļirce ir tukša.

- **Nemainiet** pilnšļirces stāvokli pēc injekcijas uzsākšanas.



K attēls

11. Izņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un apkopiet injekcijas vietu

- a. Kad pilnšļirce ir tukša, izņemiet pilnšļirci no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika ievietota.
- b. Apstrādājiet injekcijas vietu ar kokvilnas vati vai marli, viegli piespiežot, neberzējot, un, ja nepieciešams, uzlieciet plāksteri. Var rasties neliela asiņošana.

- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
- **Nepieskarieties** adatai vai neuzlieciet tās vāciņu.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

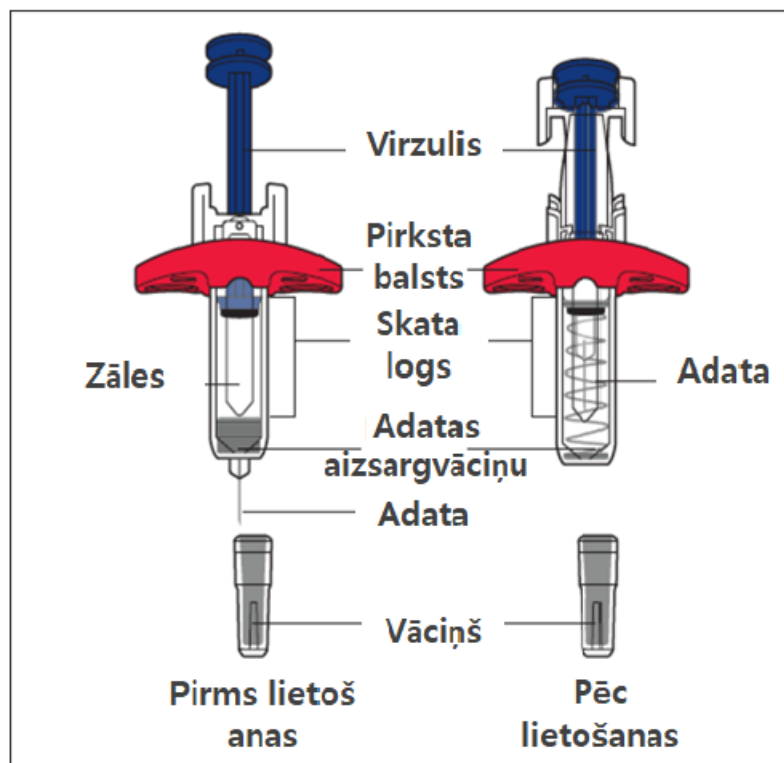


L attēls

12. Iznīciniet pilnšļirci

- **Neuzlieciet** vāciņu pilnšļircei.
 - a. Izmetiet izlietoto pilnšļirci speciālā asu priekšmetu utilizācijas konteinerī atbilstoši norādījumiem, ko snieguši ārsts, medmāsa vai farmaceits.
 - b. Spirta salveti un iepakojumu var izmest sadzīves atkritumos.
- Vienmēr turiet pilnšļirci un speciālo aso priekšmetu izmešanas konteineri bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Yuflyma pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu



A attēls

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

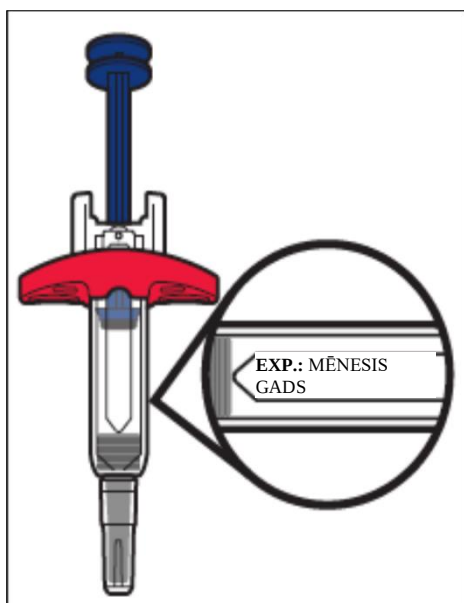
Noņemiet adatas aizsargu tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiēt Yuflyma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

- Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet 1 pilnšļirci no ledusskapī uzglabātā iepakojuma.
 - Turiet pilnšļirces korpusu, izņemot to no kastītes. **Nepieskarieties** virzulim.
- Pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:
 - Pilnšļirce
 - Spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



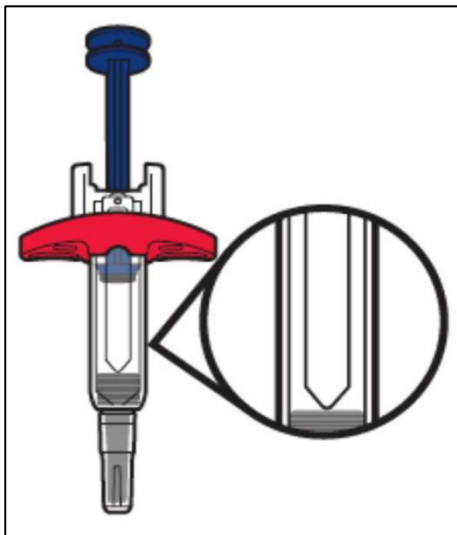
B attēls

2. Pārbaudiet pilnšļirci

- Pārliecinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un devas.
- Apskatiet pilnšļirci un pārliecinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz šļirces etiķetes.

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

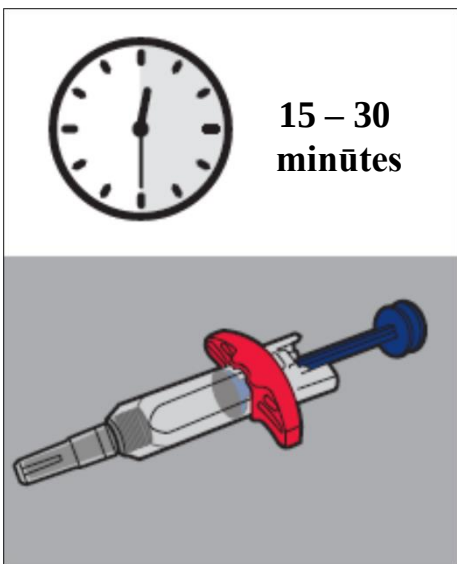


C attēls

3. Pārbaudiet zāles

a. Apskatiet zāles un pārļiecinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns, bez daļiņām.

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
- Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.

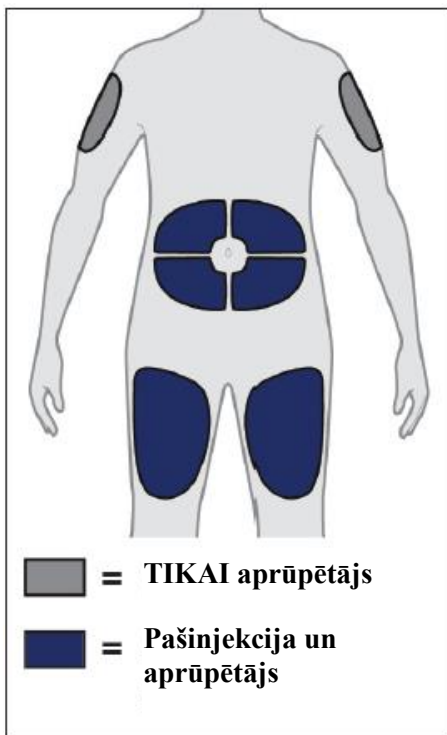


D attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

a. Atstādiet pilnšļirci istabas temperatūrā 15 – 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.

- **Nesildiet** pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

a. Jūs varat injicēt:

- augšstilbu priekšpusē
- vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu
- augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja to veic aprūpētājs).

- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no Jūsu nabas vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, nobrāzta vai rētaina.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši piepaceltā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas plankumā vai bojātā ādā.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.

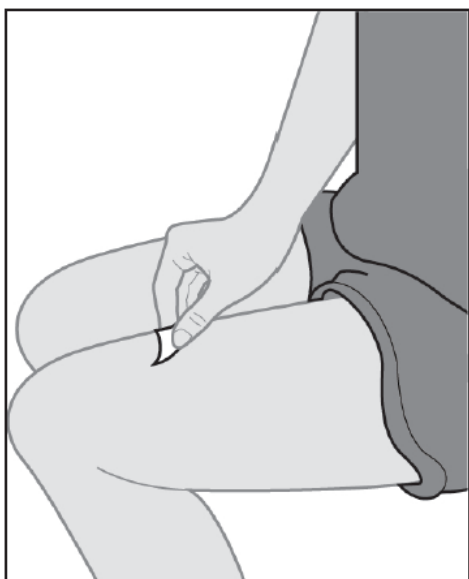
b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunajai injekcijas vietai jābūt vismaz 3 cm (1,2 collas) attālumā no iepriekš izmantotās injekcijas vietas.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.

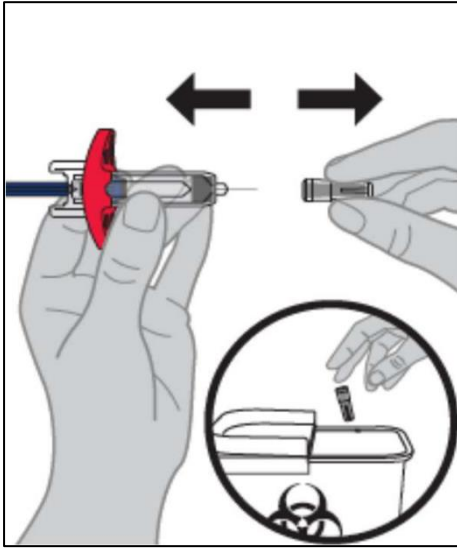


G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot aplveida kustību.
- b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.

- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti** uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

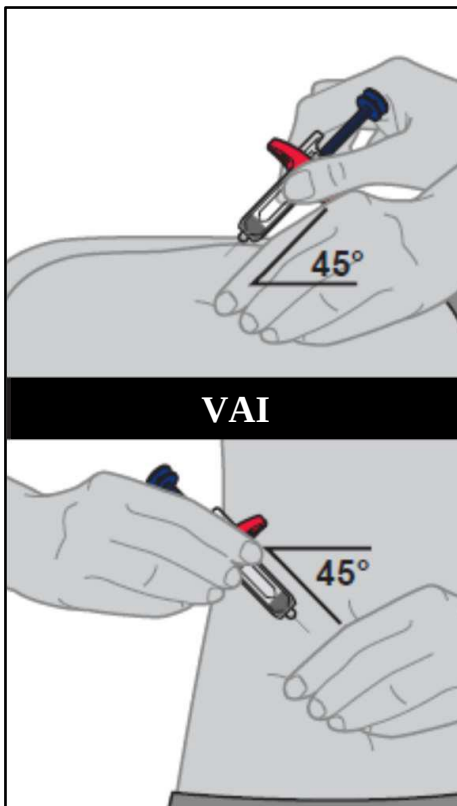


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Noņemiet vāciņu, turot pilnšļirci ar vienu roku. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt
- **Nepieskarieties** adатаi. Šāda rīcība var radīt traumas, ko izraisa adatas dūriens.
- **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Uzreiz izmetiet vāciņu aso priekšmetu izmešanas konteinerā.
- Adata galā drīkst būt redzams šķidrums piliens.

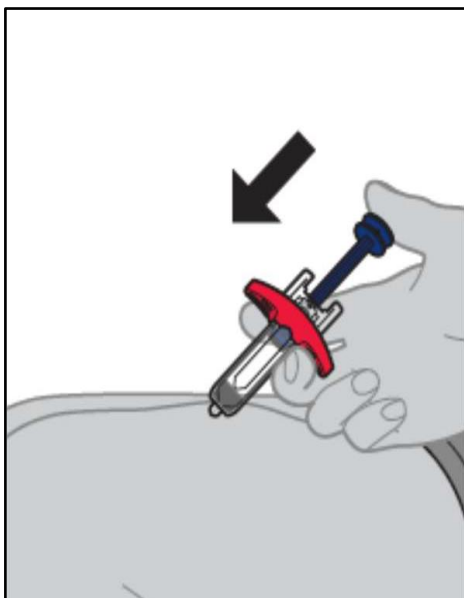


I attēls

9. Novietojiet pilnšļirci injekcijas vietā

a. Viegli satveriet ādas kroku injekcijas vietā ar vienu roku.

b. Turot pilnšļirci aiz korpusa, ieduriet adatu pilnībā ādas krokā 45 grādu leņķī, izmantojot ātru un “bultai līdzīgu” kustību.

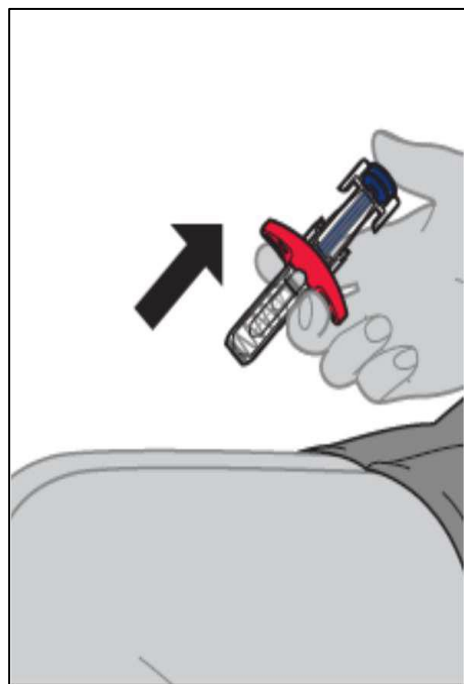


J attēls

10. Veiciet injekciju

- Pēc adatas ievadīšanas atlaidiet saspiesto ādu.
- Lēni spiediet virzuli līdz galam uz leju, līdz viss šķidrums ir injicēts un šļirce ir tukša.

- **Nemainiet** pilnšļirces stāvokli pēc injekcijas uzsākšanas.

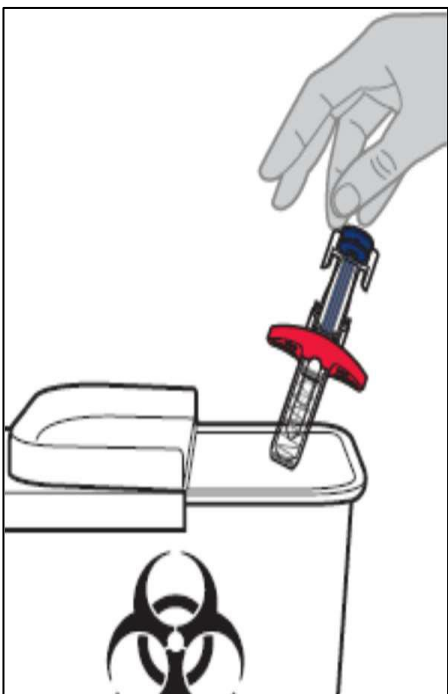


K attēls

11. Noņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un apkopiet injekcijas vietu

- Kad pilnšļirce ir tukša, lēni paceliet īkšķi no virzuļa, līdz adata ir pilnībā pārklāta ar adatas aizsargvāciņu.
- Apstrādājiet injekcijas vietu ar vati vai marli, viegli piespiežot, bez berzēšanas, un uzklājiet adhezīvu pārsēju vajadzības gadījumā. Var rasties neliela asiņošana.

- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.



L Attēls

12. Iznīciniet pilnšļirci

- a. Izmetiet izlietoto pilnšļirci speciālā tvertnē asu priekšmetu izmešanai kā norādījis Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- b. Spirta salveti un iepakojumu var izmest mājsaimniecības atkritumos.
- Vienmēr turiet pilnšļirci un aso priekšmetu izmešanas speciālo konteineri bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *adalimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums iedos **Pacienta atgādinājumu karti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Yuflyma lietošanas un ārstēšanās laikā ar Yuflyma. Turiet šo **Pacienta atgādinājuma karti** sev līdzī ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu..

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto

Yuflyma satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūnsistēmu (aizsardzības sistēmu).

Yuflyma ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts
- perēkļainā psoriāze
- Hidradenitis suppurativa
- Krona slimība
- čūlainais kolīts
- neinfekciozs uveīts.

Yuflyma aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar specifisku mērķi organismā.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF α), kas ir iesaistīta imūnsistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Pievienojoties TNF α , Yuflyma samazina iekaisuma procesu šajās slimībās.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto vidēji smaga līdz smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem. Jums var vispirms tikt dotas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Yuflyma var izmantot arī, lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu bez iepriekšējas ārstēšanas ar metotreksātu.

Yuflyma var palēnināt locītavu bojājumus, ko izraisa iekaisuma slimība, un var palīdzēt tām brīvāk kustēties.

Jūsu ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, plāksnveida, ādas plankumus ar garozu, kas pārklāti ar sudrabetām zvīnām. Perēkļainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupināšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga.

Yuflyma lieto, lai ārstētu vidēji smagu līdz smagu hronisko perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (strutojošs sviedru dziedzeru iekaisums) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var ietvert sāpīgus mezgliņus (punus) un abscesus (augoņus), no kuriem var izplūst strutas. Visbiežāk tas ietekmē ādas zonas, piemēram, zem krūtīm, zem padusēm, iekšējos augšstilbus, cirkšņus un dibenu. Skartajās vietās var veidoties rētas.

Yuflyma lieto, lai ārstētu

- mērenu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Yuflyma var samazināt mezgliņu un abscesu skaitu, ko izraisa slimība un sāpes, kas bieži ir saistītas ar šo slimību. Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Krona slimība

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

Neinfekciozs uveīts

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas skar noteiktas acs daļas. Yuflyma lieto, lai ārstētu

- pieaugušos ar neinfekciozu uveītu, kuru iekaisums ietekmē acs aizmuguri
- bērnus ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma, kuru iekaisums ietekmē acs priekšdaļu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai līniju šķipsnas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Yuflyma iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jums var tikt dotas citas zāles. Ja nebūs pietiekamas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums tiks ievadīts Yuflyma.

2. Kas Jums jāzina, pirms Yuflyma lietošanas

Nelietojiet Yuflyma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. apakšpunktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”). Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yuflyma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, neinjicējiet vairāk Yuflyma un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, tai skaitā ilgstoša infekcija vai infekcija kādā ķermeņa daļā (piemēram, kāju čūla), pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar savu ārstu.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekcijas, kamēr saņemat ārstēšanu ar Yuflyma. Šis risks var palielināties, ja Jums ir problēmas ar plaušām. Šīs infekcijas var būt nopietnas un ietvert:
 - tuberkulozi

- vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
- smagu asins infekciju (sepsi).

Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas. Ārsts var ieteikt uz kādu laiku pārtraukt lietot Yuflyma.

- Pastāstiet ārstam, ja dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur ļoti bieži sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atgriezties, vai citas saslimšanas, kas palielina infekciju risku.
- Ja esat vecāks par 65 gadiem, pastāv lielāka iespēja, ka Yuflyma lietošanas laikā Jums radīsies infekcijas. Kamēr Jūs tiekat ārstēti ar Yuflyma, Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu problēmas.

Tuberkuloze

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Yuflyma.
 - Tā kā ir ziņots par tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Yuflyma, Jūsu ārsts pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas ietvers rūpīgu medicīnisko novērtējumu, tai skaitā Jūsu medicīnisko vēsturi un atbilstošus skrīninga testus (piemēram, krūškurvja rentģenu un tuberkulīna testu). Šo testu veikšana un rezultāti jāreģistrē **Pacienta atgādinājumumu kartē**.
 - Ārstēšanas laikā var attīstīties tuberkuloze pat tad, ja esat saņēmis ārstēšanu tuberkulozes profilaksei.
 - Ja parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, svara zudums, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.

B hepatīts

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs HBV vai ja domājat, ka Jums varētu būt HBV attīstības risks.
 - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Yuflyma var izraisīt vīrusa atkārtotu aktivitāti.
 - Retos gadījumos, īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, HBV atkārtota aktivizēšanās var būt dzīvībai bīstama.

Kirurģijas vai zobu procedūra

- Ja Jums tūlīt paredzēta operācija vai zobārstniecības procedūras, lūdzu, informējiet savu ārstu, ka lietojat Yuflyma. Ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt lietot Yuflyma.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai rodas demielinizējoša slimība (slimība, kas ietekmē izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt vai turpināt saņemt Yuflyma. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, vājums rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā.

Vakcinācijas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst ievadīt, kamēr saņemat Yuflyma.
 - Pirms jebkādu vakcīnu veikšanas konsultējieties ar ārstu.
 - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas bērniem veikt visas plānotās vakcinācijas.
 - Ja Jūs saņēmat Yuflyma, kamēr Jūs bijāt grūtniecības stāvoklī, Jūsu bērnam var būt lielāks risks iegūt kādu infekciju aptuveni piecus mēnešus pēc pēdējās Yuflyma devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam būs jāsaņem jebkura vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Yuflyma, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas stāvoklis. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis nopietns sirds stāvoklis. Ja Jums parādās jauni sirds mazspējas simptomi vai tie kļūst arvien smagāki (piemēram, elpas trūkums vai pēdu pietūkums), Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzētu saņemt Yuflyma.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organismā var neveidoties pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var lūgt Jūs pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums parādās drudzis, kas nepāriet, parādās gaiši zilumi vai ļoti viegli parādās asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir bijuši noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto Yuflyma vai citus TNF blokatorus.
 - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātiskos sistēmu) un leukēmijas (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
 - Ja lietojat Yuflyma, var palielināties limfomas, leukēmijas vai citu vēža veidu rašanās risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novērots rets un smags limfomas veids. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Pastāstiet ārstam, ja lietojat azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu kopā ar Yuflyma.
 - Pacientiem, kas lieto Yuflyma, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja bojājumu pazīmes mainās, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ir bijuši vēža, izņemot limfomas, gadījumi pacientiem ar īpašu plaušu slimības veidu, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kas tiek ārstēta ar citu TNF blokatoru. Ja Jums ir HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums jāpārrunā ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar savu ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācijas: ja iespējams, bērniem pirms Yuflyma lietošanas ir jāveic visas vakcinācijas.

Citas zāles un Yuflyma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūs nedrīkstat lietot Yuflyma kopā ar zālēm, kas satur tālāk norādītās aktīvās vielas, paaugstināta smagas infekcijas riska dēļ:

- anakinra
- abatacepts.

Yuflyma var lietot kopā ar:

- metotreksātu
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem)
- steroīdiem vai pretsāpju medikamentiem, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL)

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāapsver atbilstošas kontracepcijas lietošana, lai novērstu grūtniecību, un turpināt tās lietošanu vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma ārstēšanas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Yuflyma drīkst lietot grūtniecības laikā, tikai ja nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, nav lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi Yuflyma, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma Yuflyma.
- Yuflyma var lietot barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jūs saņemat Yuflyma grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas risks.
- Ir svarīgi pastāstīt mazuļa ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Yuflyma lietošanu grūtniecības laikā, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu. Sīkāku informāciju par vakcīnām skatiet sadaļā "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuflyma maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas var rasties reibonis un redzes traucējumi.

Yuflyma satur nātriju

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

3. Kā lietot Yuflyma

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

Yuflyma ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums

nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Yuflyma.

Reimatoīdais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	40 mg katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Yuflyma. Ja ārsts nolemj, ka metotreksāts nav piemērots, Yuflyma var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu kopā ar Yuflyma terapiju, ārsts var izlemt ievadīt Yuflyma 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēklainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc pirmās devas.	Ja Jums ir neatbilstoša atbildes reakcija, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katru otro nedēļu.

<i>Hidradenitis suppurativa</i>		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā deva 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg deva (viena 80 mg injekciju) divas nedēļas vēlāk. Pēc divām nākamajām nedēļām turpiniet ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā nozīmējis ārsts.	Ieteicams katru dienu nomazgāt skartās vietas ar antiseptisku līdzekli.

Pusaudži no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu vēlāk.	Ja Jums ir neatbilstoša reakcija uz Yuflyma 40 mg katru otro nedēļu, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai līdz 80 mg katrā otrajā nedēļā. Ietekmētās vietas ieteicams mazgāt ar antiseptisku līdzekli katru dienu.
--	--	--

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 40 kg vai vairāk	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama ātrāka reakcija, ārsts var nozīmēt pirmo 160 mg devu (divi 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži līdz 17 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt pirmo devu 80 mg (viena 80 mg injekcija), kam seko 40 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var palielināt lietošanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes

Pieaugušie	Pirmā deva 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai vienā 80 mg injekcija dienā diviem dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg (viena 80 mg injekcija) divas nedēļas vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 80 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (viena 80 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Jums ir jāturpina lietot parasto Yuflyma devu arī pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Pieaugušie	Pirmā 80 mg deva (viena 80 mg injekciju vienā dienā), kam seko 40 mg katru otro nedēļu sākot ar nedēļu pēc pirmās devas.	Kortikosteroīdi vai citas zāles, kas ietekmē imūnsistēmu, var turpināt lietot, kamēr lietojat Yuflyma. Yuflyma var lietot arī vienu pašu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži, kuri sver mazāk par 30 kg.	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt 40 mg sākumdevu, kas jālieto vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadiem un ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 80 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 40 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Yuflyma tiek ievadīts ar injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Yuflyma, ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Yuflym vairāk, nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Yuflyma biežāk, nekā ārsts vai farmaceits norādījis, zvaniet ārstam vai farmaceitam un pastāstiet viņiem, ka esat lietojis vairākas devas. Vienmēr nēsāji līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Yuflyma

Ja aizmirstat par injekciju, Jums jāinjicē nākamā Yuflyma deva, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu tā, kā Jums būtu sākotnēji iepļānotajā dienā, ja iepriekš nebūtu aizmirsis devu.

Ja pārtraucat lietot Yuflyma

Lēmums pārtraukt Yuflyma lietošanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Yuflyma, simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar 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. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmākā

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes
- pietūkusi seja, rokas, pēdas
- apgrūtināta elpošana, rīšana
- elpas trūkums pie fiziskām aktivitātēm vai gulus stāvoklī vai pēdu pietūkums

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām:

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

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot Yuflyma.

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
- skeleto-muskulāras sāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcijas
- mutes infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- reproduktīvo orgānu infekcijas
- urīnceļu infekcija
- sēnīšu infekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija)
- trauksme
- miega traucējumi
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums
- migrēna
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo)
- ātra sirdsklauvēšanās sajūta
- paaugstināts asinsspiediens
- pietvīkums
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem)
- klepus
- astma
- elpas trūkums
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas)
- gastroezofageālā atvīļņa slimība
- Šēgrena sindroms (tai skaitā sausās acis un sausumu mutē)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zilumi

- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes parādīšanās vai pasliktināšanās
- muskuļu krampji
- asinis urīnā
- problēmas ar nierēm
- sāpes krūtīs
- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- traucēta dzīšana

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību)
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts)
- acu infekcijas
- bakteriālas infekcijas
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija)
- vēzis
- vēzis, kas ietekmē limfas sistēmu
- melanoma
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk parādās kā sarkoidoze)
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums)
- trīce (drebuļi)
- neiropātija (nervu darbības traucējumi)
- trieka
- dzirdes zudums, dūkoņa
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu
- sirdslēkme
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis vēnā, asinsvadu nosprostojums
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisumu)
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums)
- pleiras izsvīdums (neparasta šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi
- taukainas aknas
- svīšana naktī
- rēta
- patoloģisks muskuļu sabrukums
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums)
- miega traucējumi

- impotence
- iekaisumi

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leukēmija (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes)
- smaga alerģiska reakcija ar šoku
- multiplā skleroze
- nervu traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu)
- sirds pārtrauc sūkņēšanu
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās)
- zarnu perforācija (caurums zarnā)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnsistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīni simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- daudzformu eritēma (iekaisuši ādas izsitumi)
- vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas ādas izsitumi)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēzis, kas bieži ir letāls)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8; Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpura krāsas bojājums uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa pasliktināšanās, ko sauc par dermatomiozītu (redzams kā ādas izsitumi, ko pavada muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot Yuflyma, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai ar asins analīzēm. Tas iekļauj:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems balto asins šūnu skaits
- zems eritrocītu skaits
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts balto asins šūnu skaits
- zems trombocītu skaits
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs

- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts glikozes līmenis asinīs
- augsts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
- asinīs esošas autoantivielas
- zems kālija līmenis asinīs

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna mērījums (aknu asins analīze)

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zems balto asins šūnu skaits, eritrocītu un trombocītu skaits

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Yuflyma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/markējuma pēc EXP.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva glabāšana:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Yuflyma pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienas — pārliecinieties, ka tā ir pasargāta no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā, pildspalvveida pilnšļirce **jāizlieto 31 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota atpakaļ ledusskapī.**

Jums jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāizmet.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Yuflyma

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Yuflyma 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā sterils adalimumaba šķīdums, kurā 80 mg adalimumaba izšķīdināti 0,8 ml šķīduma.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirce ar adatu ir vienreiz lietojama injekciju sistēma ar automatizētām funkcijām. Pildspalvveida pilnšļirces katrā pusē ir lodziņš, caur kuru pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē var redzēt Yuflyma šķīdumu.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos:

- 1 pildspalvveida pilnšļircei ir 2 spirta salvetes (1 rezervei)
- 3 pildspalvveida pilnšļircei ir 4 spirta salvetes (1 rezervei)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Yuflyma var būt pieejama kā pilnšļirce un/vai pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

viētējo pārstāvnecību:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

7. Lietošanas norādījumi

Turpmākie norādījumi paskaidro, kā sev veikt subkutānu Yuflyma injekciju, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un secīgi izpildiet to.

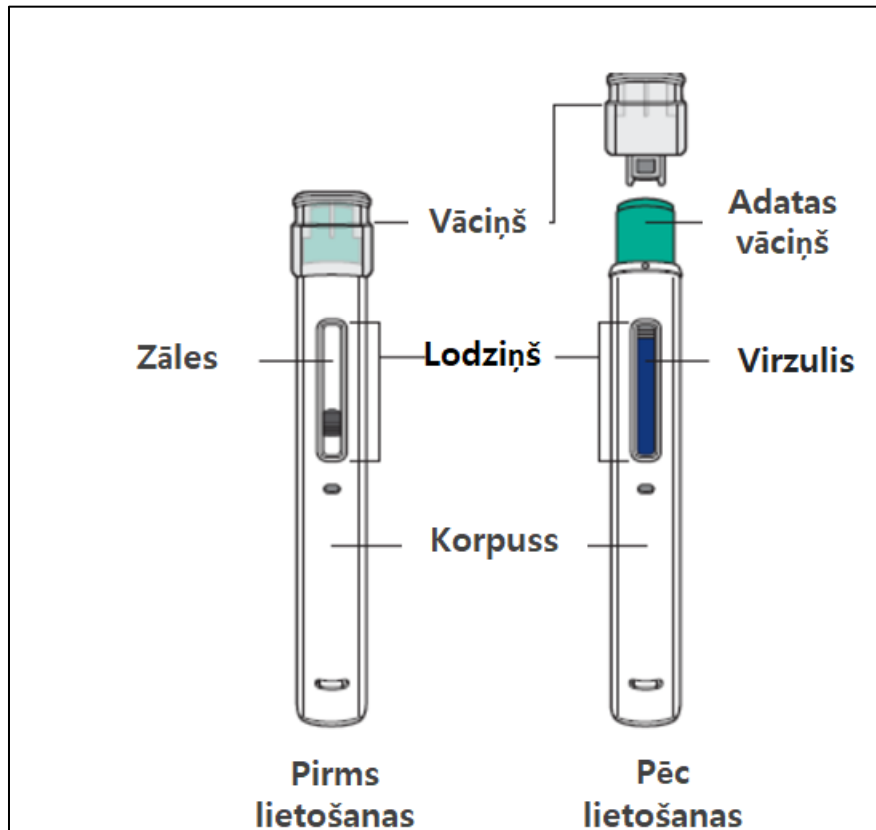
Ārsts, medmāsa vai farmaceits Jūs informēs par pašinjicēšanas metodi.

Nemēģiniet sev veikt injekciju, kamēr neesat pārliccināts, ka saprotat, kā sagatavot un ievadīt injekciju.

Pēc pareizas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Yuflyma pildspalvveida pilnšļirce



A attēls

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

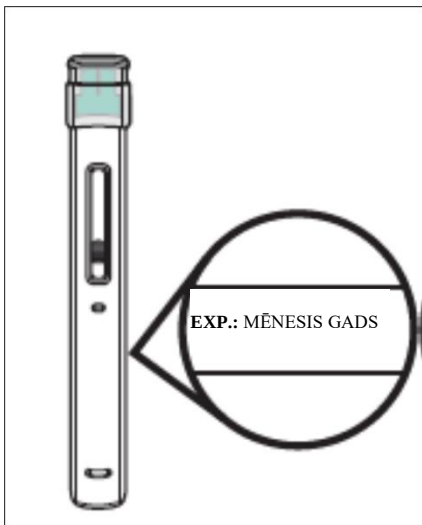
Nenoņemiet vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. Glabāiet Yuflyma bērniem nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

- Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.
- Izņemiet 1 pildspalvveida pilnšļirci no kastītes, kas uzglabāta ledusskapī.
- Pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:
 - pildspalvveida pilnšļirce
 - 1 spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



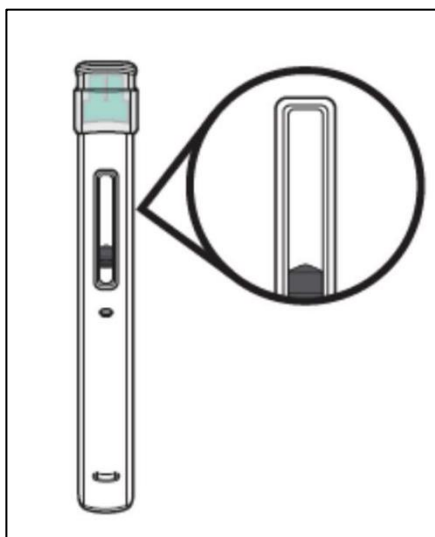
B attēls

2. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pārliedzinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un deva.
- Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci un pārliedzinieties, ka tā nav saplaisājusi vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja:

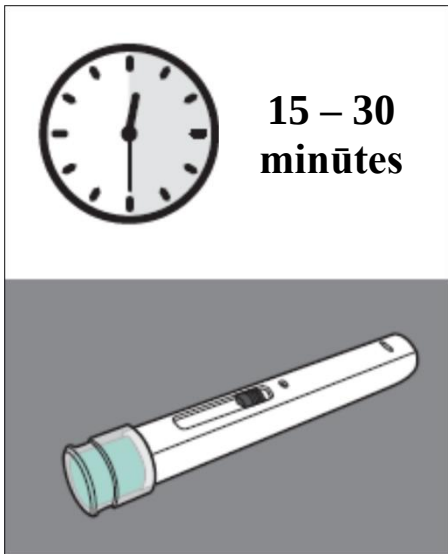
- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.



C. attēls

3. Pārbaudiet zāles.

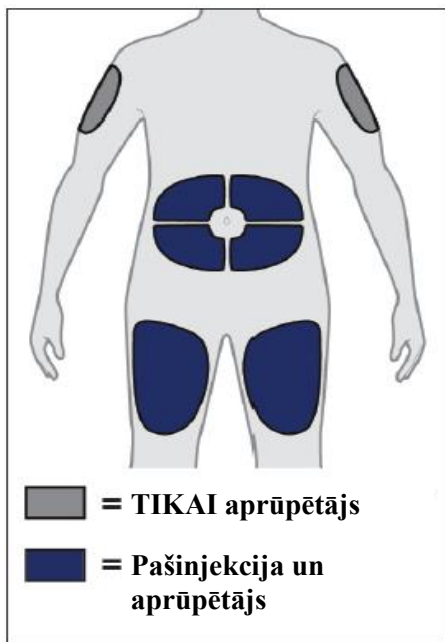
- Apskatiet caur lodziņu un pārliedzinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns un bez daļiņām.
- Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījis krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
 - Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.



D. attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

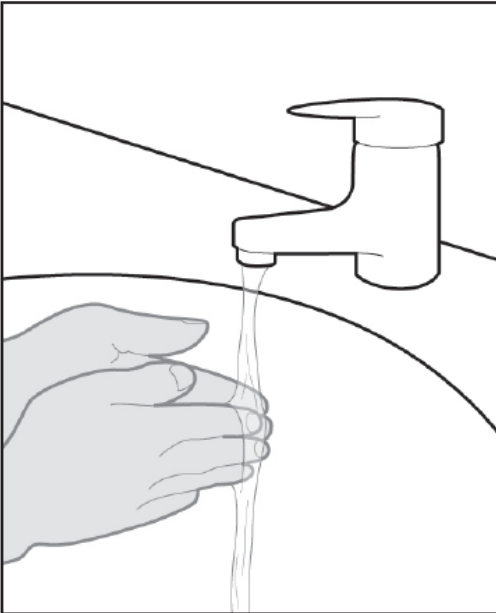
- a. Atstājiet pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.
- **Nesildiet** pildspalvveida pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

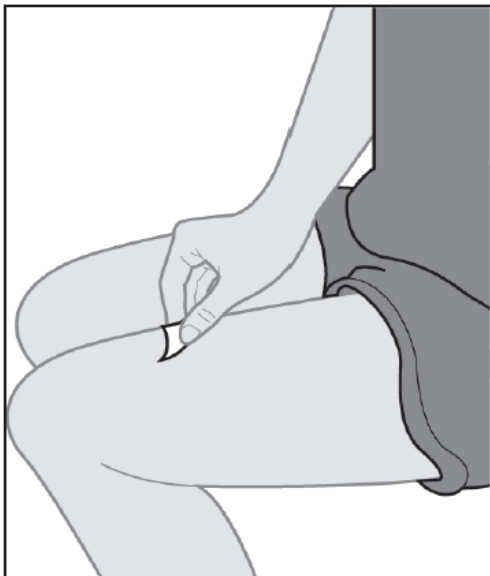
- a. Jūs varat injicēt:
 - augšstilbu priekšpusē
 - vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu.
 - augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja esat aprūpētājs).
- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no nabas, vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, ar zilumu vai rēta.
- Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet tieši paaugstinātā, biezā, sarkanā vai zvīņainā ādas plankumā vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunai injekcijas vietai jāatrodas vismaz 3 cm (1,2 collu) attālumā no injekcijas vietas, kuru izmantojāt iepriekš.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

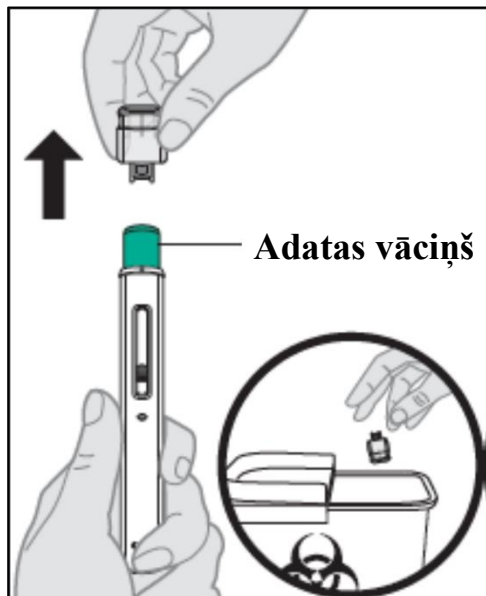
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.



G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot apļveida kustību
 - b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.
- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti**et uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.

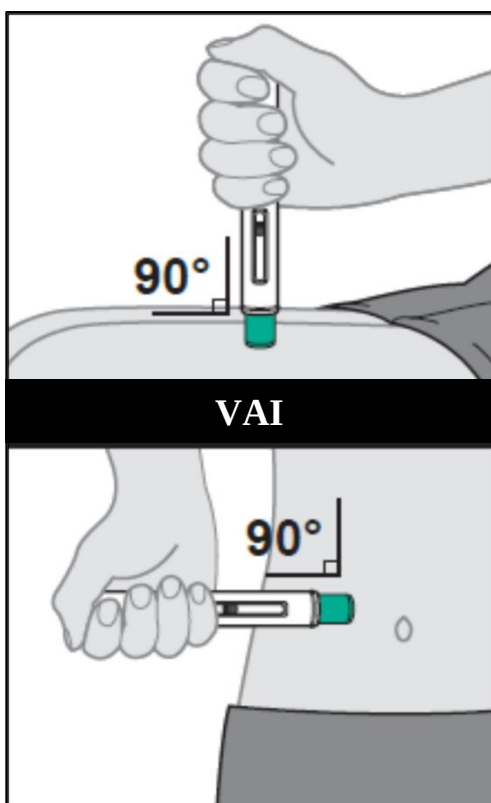


H attēls

8. Noņemiet vāciņu

a. Ar vienu roku turiet pildspalvveida pilnšļirci injektorā korpusu ar vāciņu uz augšu. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.

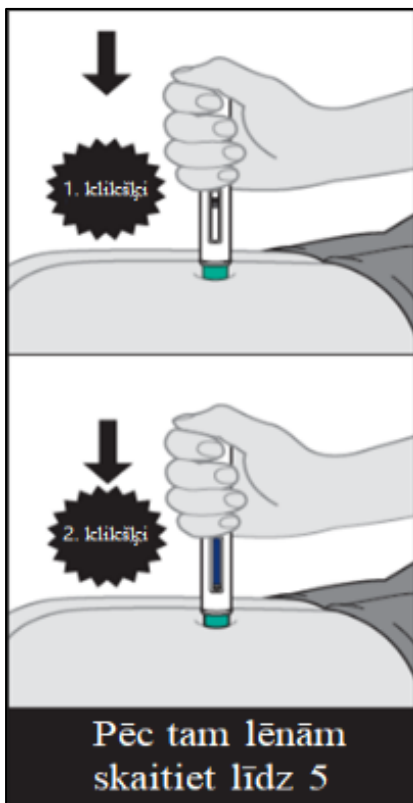
- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt.
- **Nepieskarieties** adatai vai adatai pārsegam. Tā var izraisīt adatai dūriena radītu ievainojumu.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. Atbrīvojieties no vāciņa nekavējoties, ievietojot tvertnē aso priekšmetu izmešanai.
- Adatai galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.



I attēls

9. Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci injekcijas vietā.

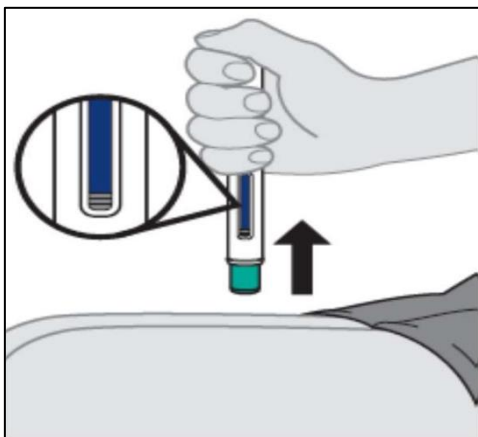
- a. Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- b. Nesatverot un nenostiepjot ādu, novietojiet pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas 90 grādu leņķī.



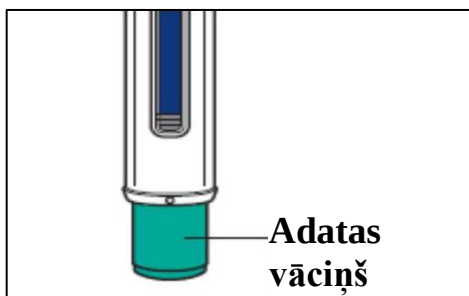
J attēls

10. Veiciet injekciju

- a. **Stingri** piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pie ādas. Uzsākot injekciju, Jūs dzirdēsiet 1. skaļo “klikšķi”, un zilais virzuļa kāts sāks piepildīt lodziņu.
 - b. Pildspalvveida pilnšļirci turiet stingri pret ādu un noklausieties 2. skaļo "klikšķi".
 - c. Pēc tam, kad būsiet dzirdējis 2. skaļo “klikšķi”, turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu ādai un lēnām skaitiet līdz 5, lai pārļiecinātos, ka injicējat visu devu.
- **Nemainiet** pildspalvveida pilnšļirces pozīciju pēc injekcijas uzsākšanas.



K attēls



L attēls

11. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas un veiciet apkopi injekcijas vietai

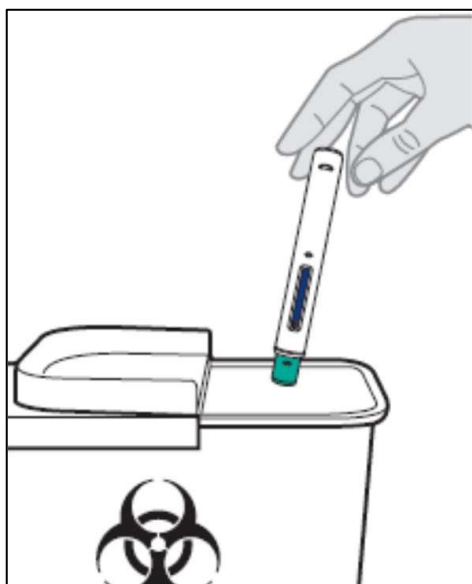
- Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci un pārlicinieties, ka zilā virzuļa stienis ar pelēko galu piepilda lodziņu pilnībā.
- Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas.

- Pēc pildspalvveida pilnšļirces noņemšanas no injekcijas vietas, adata tiks apsegta automātiski. **Neuzlieciet** pildspalvveida pilnšļircei vāciņu.

- Ja lodziņš nav pilnībā zils vai zāles joprojām tiek injicētas, tas nozīmē, ka neesat saņēmis pilnu devu. Nekavējoties zvaniet veselības aprūpes speciālistam.

- Apstrādājiet injekcijas vietu ar vati vai marli, viegli piespiežot, nevis berzējot, un uzklājiet adhezīvo pārsēju vajadzības gadījumā. Var rasties neliela asiņošana.

- Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- Neberzējiet** injekcijas vietu.



M attēls

12. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

- Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci speciālā aso priekšmetu izmešanas konteinerī atbilstoši ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.

- Spirta salveti un iepakojumu var izmest sadzīves atkritumos.

- Vienmēr turiet pildspalvveida pilnšļirci un speciālo aso priekšmetu konteineru bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *adalimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yuflyma lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Yuflyma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yuflyma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Yuflyma un kādam nolūkam to lieto

Yuflyma satur aktīvo vielu adalimumabu.

Yuflyma ir paredzēts šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts
- ar entezītu saistīts artrīts
- perēkļainā psoriāze bērniem
- Krona slimība bērniem
- uveīts bērniem

Yuflyma aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās ar specifisku mērķi organismā.

Adalimumaba mērķis ir olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (TNF α), kas ir iesaistīta imūnsistēmā (aizsardzības sistēmā) un iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir paaugstinātā līmenī. Pievienojoties TNF α , Yuflyma samazina iekaisuma procesu šajās slimībās.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti vispirms rodas bērnībā.

Yuflyma tiek lietots poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Yuflyma, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu.

Jūsu ārsts izlems, vai Yuflyma jālieto kopā ar metotreksātu vai atsevišķi.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistītais artrīts ir iekaisuma slimība, kas skar locītavas un vietas, kur cīpslas pievienotas kauliem.

Yuflyma tiek lietots ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no sešu gadu vecuma. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Yuflyma, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu.

Perēklainā psoriāze bērniem

Perēklainā psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, plāksņveida, ādas plankumus ar garozu, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēklainā psoriāze var ietekmēt arī nagus, izraisot to sadrupināšanu, sabiezēšanu un pacelšanos prom no naga pamatnes, kas var būt sāpīga. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Yuflyma lieto, lai ārstētu smagu hronisko perēklaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem lokālā terapija un fototerapija vai nu nav palīdzējusi ļoti labi, vai nav piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisuma slimība.

Yuflyma lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Yuflyma, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisuma slimība, kas skar noteiktas acs daļas.

Yuflyma lieto, lai ārstētu bērnus ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma, kuru iekaisums ietekmē acs priekšdaļu.

Šis iekaisums var izraisīt redzes pasliktināšanos un/vai plankumus acī (melnus punktus vai līniju šķipsnas, kas pārvietojas pa redzes lauku). Yuflyma iedarbojas, samazinot šo iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Yuflyma, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Yuflyma lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Yuflyma šādos gadījumos:

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi.
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yuflyma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, tūska vai izsitumi, pārtrauciet Yuflyma injicēšanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms uzsākt Yuflyma lietošanu, konsultējieties ar savu ārstu. Ja Jums kaut kas nav skaidrs, sazinieties ar savu ārstu.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Yuflyma, viņam var vieglāk rasties infekcijas. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Infekcijas var būt nopietnas un izpausties kā:
 - tuberkuloze
 - vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas
 - smagas asins infekcijas (sepsē).

Retos gadījumos šīs infekcijas var apdraudēt dzīvību. Ir būtiski informēt savu ārstu, ja Jūsu bērnam parādās tādi simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu patoloģijas. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Yuflyma lietošanu.

- Informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērns dzīvo vai ceļo reģionos, kur ļoti bieži ir sastopamas sēnīšu infekcijas (piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze).
- Informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērnam ir infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai citas patoloģijas, kas palielina infekciju risku.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Yuflyma, Jūsu bērnam un viņa/viņas ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekciju pazīmēm. Ir būtiski informēt savu ārstu, ja Jūsu bērnam parādās tādi infekcijas simptomi kā drudzis, brūces, noguruma sajūta vai zobu patoloģijas.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka ar Yuflyma ārstētiem pacientiem ir bijusi tuberkuloze, ārsts pirms Yuflyma lietošanas uzsākšanas Jūsu bērnu pārbaudīs attiecībā uz tuberkulozes pazīmēm un simptomiem. Šādas pārbaudes paredz rūpīgu medicīnisku izmeklēšanu, arī iepazīšanos ar Jūsu bērna anamnēzi un piemērotus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentgenizmeklējumus un tuberkulīna testu). Pārbaudes un to rezultāti jāieraksta Jūsu bērna **Pacienta atgādinājuma kartītē**.

- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze. Ja Jums ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Yuflyma
- Terapijas laikā tuberkuloze var attīstīties pat tad, ja Jūsu bērns ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.
- Ja parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masa zudums, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.

B hepatīts

- Ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja viņam ir aktīva HBV infekcija vai ja domājat, ka Jūsu bērnam ir HBV infekcijas risks, informējiet savu ārstu.
 - Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav HBV. Cilvēkiem, kuri ir HBV nēsātāji, Yuflyma var izraisīt vīrusa atkārtotu aktivitāti.
 - Dažos retos gadījumos, īpaši tad, ja Jūsu bērns saņem arī citas imūnsistēmu nomācošas zāles, HBV infekcijas reaktivizēšanās var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģijas vai zobu procedūra

- Ja Jūsu bērnam ir plānota ķirurģiska vai stomatoloģiska procedūra, lūdzu, informējiet savu ārstu par to, ka Jūsu bērns saņem Yuflyma. Ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Yuflyma lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nervu, piemēram, multiplā skleroze), Jūsu ārsts lems, vai viņa/viņš drīkst saņemt vai turpināt saņemt Yuflyma. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jūsu bērnam ir tādi simptomi kā redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācijas

- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst ievadīt, kamēr saņemat Yuflyma.
 - Pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, konsultējieties ar savu ārstu.
 - Ir ieteicams, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar Yuflyma uzsākšanas bērniem veikt visas plānotās vakcinācijas.
 - Ja Jūsu meita savas grūtniecības laikā ir saņēmusi Yuflyma, palielināts šādu infekciju risks viņas bērnam var būt pat aptuveni piecus mēnešus pēc tam, kad Jūsu meita grūtniecības laikā ir saņēmusi pēdējo Yuflyma devu. Ir būtiski informēt savas meitas ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka grūtniecības laikā viņa ir saņēmusi Yuflyma, lai ārsti un veselības aprūpes speciālisti var lemt, kad viņas bērnam ir atļauts ievadīt kādu vakcīnu.

Sirds mazspēja

- Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Yuflyma, ārstam stingri jāuzrauga viņa/viņas sirds mazspēja. Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jūsu bērnam ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja viņam/viņai parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts lems, vai Jūsu bērns drīkst saņemt Yuflyma.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāls izskats

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu. Ja Jūsu bērnam

attīstās nepārejošs drudzis, rodas nelieli zilumi, viegli sākas asiņošana vai ja viņam ir izteikti bāla āda, tūlīt piezvaniet savam ārstam.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos ir bijuši noteikti vēža veidi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lieto Yuflyma vai citus TNF blokatorus.
 - Cilvēkiem ar nopietnāku reimatoīdo artrītu, kuriem ilgstoši ir bijusi slimība, var būt augstāks limfomas (vēža, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozes (vēža, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes) vidējais risks.
 - Ja Jūsu bērns saņem Yuflyma, var palielināties limfomas, leikozes vai citu vēža formu risks. Retos gadījumos pacientiem pēc Yuflyma lietošanas ir novērota neparasta un smaga limfomas forma. Daži no šiem pacientiem vienlaikus ir tikuši ārstēti ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
 - Ja Jūsu bērns vienlaikus ar Yuflyma saņem arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu, informējiet par to savu ārstu.
 - Pacientiem, kuri lieto Yuflyma, ir novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi.
 - Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja bojājumu pazīmes mainās, pastāstiet par to ārstam.
- Pacientiem ar noteiktu plaušu slimību, kas tiek saukta par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pēc ārstēšanas ar citu TNF blokatoru ir bijušas citas vēža formas, nevis limfoma. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja viņš daudz smēķē, jākonsultējas ar savu ārstu, vai TNF blokators Jūsu bērnam ir piemērots.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Yuflyma var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā neizskaidrojami izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Yuflyma

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Nopietnu infekciju riska palielināšanās dēļ Jūsu bērns nedrīkst saņemt Yuflyma vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas:

- anakinra
- abatacepts.

Yuflyma var lietot kopā ar:

- metotreksātu
- noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīnu, hidroksihlorohīnu, leflunomīdu un injicējamiem zelta preparātiem)
- steroīdām vai pretsāpjuzālēm, tai skaitā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jūsu meitai ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar

Yuflyma.

- Ja Jūsu meitai ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Yuflyma drīkst lietot grūtniecības laikā, tikai ja nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, nav lielāks iedzimtu defektu risks, ja māte grūtniecības laikā bija saņēmusi Yuflyma, salīdzinot ar mātēm, kurām bija tā pati slimība, kuras nesaņēma Yuflyma.
- Yuflyma var lietot barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jūsu meita saņem Yuflyma grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt palielināts infekcijas risks.
- Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Yuflyma. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuflyma var būt neliela ietekme uz Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Yuflyma lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta un redzes traucējumi.

Yuflyma satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,2 ml devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Yuflyma

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

Ieteicamās Yuflyma devas visu apstiprināto indikāciju gadījumos ir norādītas nākamajā tabulā. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Yuflyma.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 2 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni, pusaudži un pieaugušie no 6 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes

No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg un vairāk	Pirmā 40 mg deva, kam seko 40 mg vienu nedēļu vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
No 4 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	Pirmā 20 mg deva, kam seko 20 mg vienu nedēļu vēlāk. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg un vairāk	Pirmā 80 mg deva, kam seko 40 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg, kam seko 80 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu var palielināt līdz 40 mg nedēļā vai 80 mg katru otro nedēļu.
No 6 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 40 kg	Pirmā 40 mg deva, kam seko 20 mg divas nedēļas vēlāk. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg, kam seko 40 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg nedēļā.

Uveīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 40 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 20 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 30 kg un vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Ārsts var izrakstīt sākotnējo devu 80 mg, kas jālieto vienu nedēļu pirms parastās devas uzsākšanas 40 mg katru otro nedēļu. Yuflyma ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Yuflyma tiek ievadīta ar injekciju zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Yuflyma, ir sniegti 7. punktā “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Yuflym vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Yuflyma biežāk nekā noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits, Jums jāsažinās ar ārstu vai farmaceitu un jāizstāsta, ka Jūsu bērns ir pārdozējis zāles. Vienmēr paņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Yuflyma

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

Ja pārtraucat lietot Yuflyma

Lēmums pārtraukt Yuflyma lietošanu ir jāapspriež ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot Yuflyma, 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. Tomēr dažas no tām var būt nopietnas un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat 4 mēnešus pēc pēdējās Yuflyma injekcijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmākā

- smagi izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes
- pietūkusi seja, rokas, pēdas
- apgrūtināta elpošana, rīšana
- elpas trūkums pie fiziskām aktivitātēm vai guļus stāvoklī vai pēdu pietūkums.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk turpmākā

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

Iepriekš aprakstītie simptomi var būt tālāk uzskaitīto blakusparādību pazīmes, kas novērotas, lietojot Yuflyma.

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
- skeleto-muskulāras sāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa)
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts)
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze)
- ausu infekcijas
- mutes infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas)
- reproduktīvo orgānu infekcijas
- urīnceļu infekcija
- sēnīšu infekcijas
- locītavu infekcijas
- labdabīgi audzēji
- ādas vēzis
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
- dehidratācija
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija)
- trauksme
- miega traucējumi
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšana vai nejutīgums
- migrēna
- nervu saknīšu saspiešana (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes)
- redzes traucējumi
- acu iekaisums
- acu plakstiņa iekaisums un acu pietūkums
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo)
- ātra sirdsdarbības sajūta
- paaugstināts asinsspiediens
- pietvīkums
- hematoma (asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem)
- klepus
- astma
- elpas trūkums
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana
- dispepsija (gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, grēmas)
- gastroezofageālā atvīļņa slimība
- Šēgrena sindroms (tai skaitā sausās acis un sausums mutē)
- nieze
- niezoši izsitumi
- zilumi

- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma)
- pirkstu nagu un kāju nagu trauslums
- pastiprināta svīšana
- matu izkrišana
- psoriāzes parādīšanās vai pasliktināšanās
- muskuļu krampji
- asinis urīnā
- problēmas ar nierēm
- sāpes krūtīs
- tūska (pietūkums)
- drudzis
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- traucēta dzīšana

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- oportūnistiskas infekcijas (kas ietver tuberkulozi un citas infekcijas, kas rodas, ja pazeminās rezistence pret slimību)
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts)
- acu infekcijas
- bakteriālas infekcijas
- divertikulīts (resnās zarnas iekaisums un infekcija)
- vēzis
- vēzis, kas ietekmē limfas sistēmu
- melanoma
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk parādās kā sarkoidoze)
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums)
- trīce (drebuļi)
- neiropātija (nervu darbības traucējumi)
- trieka
- dzirdes zudums, dūkoņa
- neregulāra sirdsdarbības sajūta, piemēram, izlaisti sitieni
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potītes pietūkumu
- sirdslēkme
- maisiņš lielās artērijas sienā, vēnas iekaisums un receklis vēnā, asinsvadu nosprostojums
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisumu)
- plaušu embolija (plaušu artērijas nosprostojums)
- pleiras izsvīdums (neparasta šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa smagas sāpes vēderā un mugurā
- rīšanas traucējumi
- sejas tūska (sejas pietūkums)
- žultspūšļa iekaisums, žultspūšļa akmeņi
- taukainas aknas
- svīšana naktī
- rēta
- patoloģisks muskuļu sabrukums
- sistēmiska sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums)
- miega traucējumi

- impotence
- iekaisumi

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leikoze (vēzis, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes)
- smaga alerģiska reakcija ar šoku
- multiplā skleroze
- nervu traucējumi (piemēram, acu nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas var izraisīt muskuļu vājumu, patoloģiskas sajūtas, roku un ķermeņa augšdaļas tirpšanu)
- sirds pārtrauc sūkņēšanu
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās)
- zarnu perforācija (caurums zarnā)
- hepatīts
- B hepatīta reaktivācija
- autoimūns hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnsistēma)
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīni simptomi ietver nespēku, drudzi, galvassāpes un izsitumus)
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām
- daudzformu eritēma (iekaisuši ādas izsitumi)
- vilkēdei līdzīgs sindroms
- angioedēma (lokalizēts ādas pietūkums)
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkani-purpurkrāsas ādas izsitumi)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- hepatosplēniska T šūnu limfoma (rets asins vēzis, kas bieži ir letāls)
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- Kapoši sarkoma, rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa infekciju 8; Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpura krāsas bojājums uz ādas
- aknu mazspēja
- stāvokļa pasliktināšanās, ko sauc par dermatomiozītu (redzams kā ādas izsitumi, ko pavada muskuļu vājums)
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels)

Dažām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot Yuflyma, var nebūt simptomi, un tās var atklāt tikai ar asins analīzēm. Tas iekļauj:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits
- mazs eritrocītu skaits
- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts balto asins šūnu skaits
- zems trombocītu skaits
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs

- zems kalcija līmenis asinīs
- zems fosfāta līmenis asinīs
- augsts glikozes līmenis asinīs
- augsts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs
- asinīs esošas autoantivielas
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu asins analīze)

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu skaits, eritrocītu un trombocītu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Yuflyma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/markējuma pēc EXP.

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

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva glabāšana:

Ja nepieciešams (piemēram, ceļojot), vienu Yuflyma pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 31 dienas — noteikti pasargājiet to no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja, lai glabātu istabas temperatūrā, šļirce **jāizlieto 31 dienu laikā vai jāiznīcina, pat ja tā tiek ievietota** atpakaļ ledusskapī.

Jums jāreģistrē datums, kad šļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yuflyma satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts, glicīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Yuflyma pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Yuflyma 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē tiek piegādāts kā sterils šķīdums, kurā 20 mg adalimumaba izšķīdināti 0,2 ml šķīduma.

Yuflyma pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur adalimumaba šķīdumu.

Yuflyma pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos pa 1 pilnšļirce kopā ar 2 spirta salvetēm (1 rezervei)

Yuflyma pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos pa 2 pilnšļircēm kopā ar 2 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Īrija

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Vācija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Vācija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spānija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τάlr.: +36 1 231 0493

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

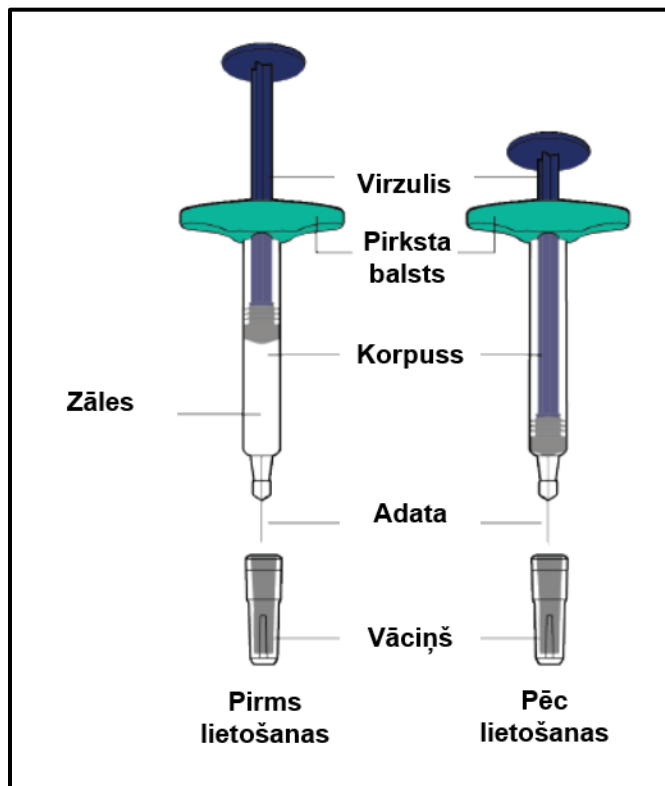
Citi informācijas avoti

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

7. Lietošanas norādījumi

- Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā ar pilnšļirci savam bērnam zem ādas injicēt Yuflyma. Vispirms pilnībā izlasiet norādījumus un pēc tam izpildiet tos soli pa solim.
- Par injekciju metodi Jūs instruēs ārsts, medmāsa vai farmaceīts.
- **Nemēģiniet** izdarīt injekciju savam bērnam, kamēr neesat pārliecināts, ka esat sapratis to, kā sagatavoties injekcijai un to izdarīt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju var izdarīt vai nu Jūsu bērns vai kāds cits, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katra pilnšļirce ir izmantojama tikai vienai injekcijai.

Yuflyma pilnšļirce



A attēls

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

- tā ir ieplaisājusi vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

Noņemiet adatas aizsargu tikai tieši pirms injekcijas. Uzglabājiet Yuflyma bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

1. Savāciet piederumus injekcijai

a. Sagatavojiet tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu vai leti, labi apgaismotā vietā.

b. Izņemiet 1 pilnšļirci no ledusskapjī uzglabātā iepakojuma.

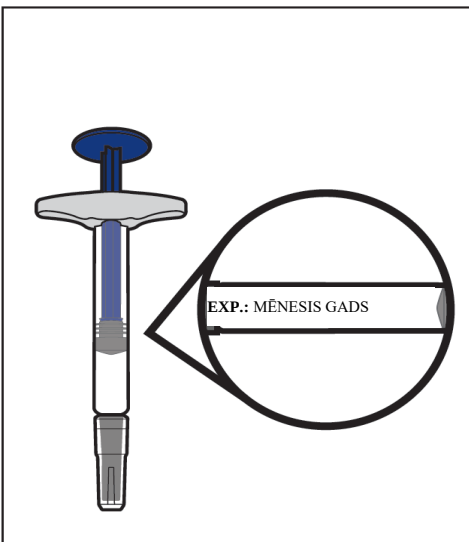
- Turiet pilnšļirces korpusu, izņemot to no kastītes. **Nepieskarieties** virzuļa kātam un vāciņam.

c. Pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:

- Pilnšļirce
- Spirta salvete

Nav iepakojumā:

- Kokvilnas vates piciņa vai marle
- Adhezīvs pārsējs
- Asu priekšmetu izmešanas tvertne



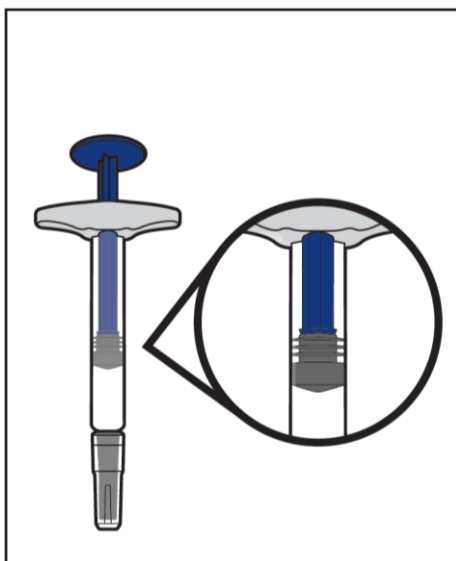
B attēls

2. Pārbaudiet pilnšļirci

- Pārļiecinieties, ka Jums ir pareizas zāles (Yuflyma) un deva.
- Apskatiet pilnšļirci un pārļiecinieties, ka tā nav sapļaisājusī vai bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces etiķetes.

Nelietojiet pilnšļirci, ja:

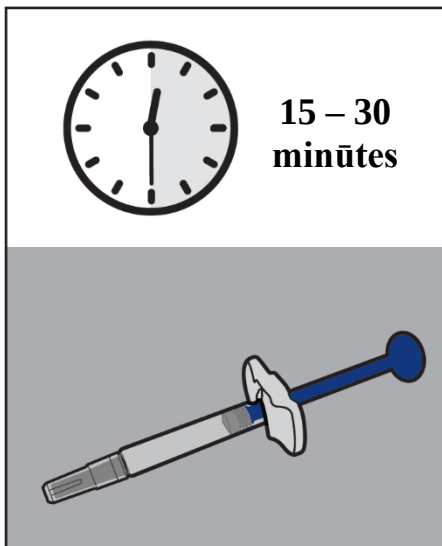
- tā ir ieplaisājusī vai bojāta,
- ir beidzies derīguma termiņš.
- tā ir nokritusī uz cietas virsmas.



C attēls

3. Pārbaudiet zāles

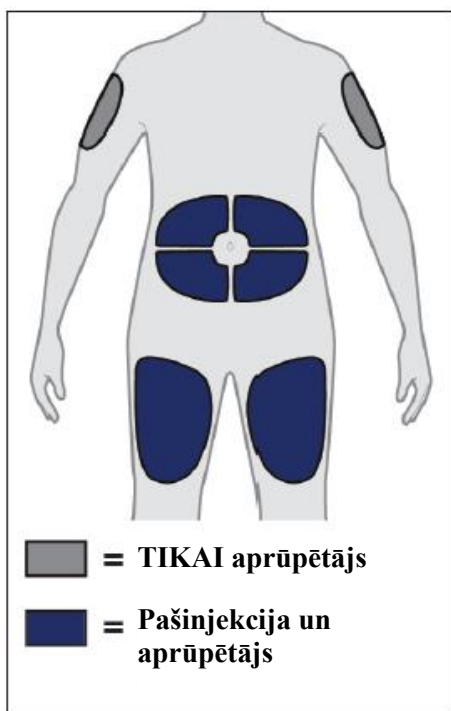
- Apskatiet zāles un pārļiecinieties, ka šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns, bez daļiņām.
 - Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums mainījies krāsu (dzeltens vai tumši brūns), ir duļķains vai satur daļiņas.
 - Iespējams, šķidrumā būs redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.



D attēls

4. Pagaidiet 15 – 30 minūtes

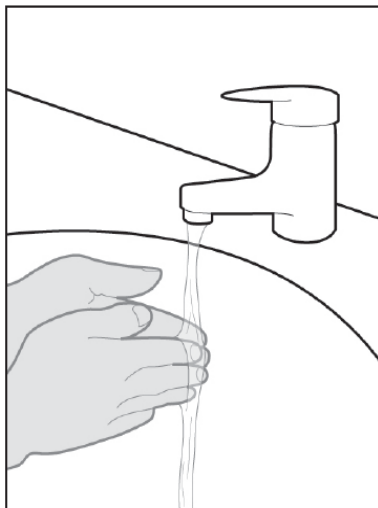
- a. Atstādiet pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, lai ļautu tai sasilt.
- **Nesildiet** pilnšļirci, izmantojot karstuma avotus piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.



E attēls

5. Izvēlieties atbilstošu injekcijas vietu

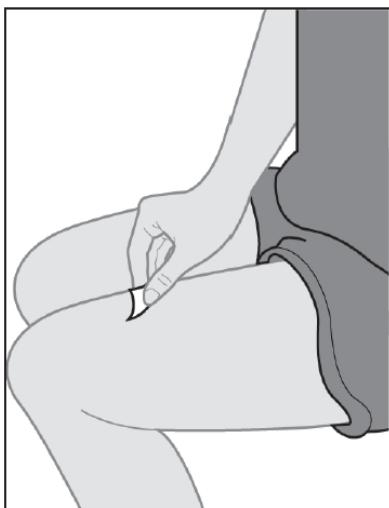
- a. Jūs varat injicēt:
 - augšstilbu priekšpusē
 - vēderā, izņemot 5 cm (2 collas) ap nabu
 - augšdelma ārējā daļā (TIKAI, ja Jūs esat aprūpētājs).
- **Neinjicējiet** ādā, kas ir 5 cm (2 collu) attālumā no nabas, vai ir sarkana, cieta, jutīga, bojāta, ar zilumu, vai rētu.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši paaugstinātā vietā biezos, sarkanos vai zvīņainos ādas plankumos vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- b. Mainiet injekcijas vietu katru reizi, kad veicat injekciju. Katrai jaunajai injekcijas vietai jāatrodas vismaz 3 cm (1,2 collu) attālumā no injicēšanas vietas, kuru izmantojāt iepriekš.



F attēls

6. Nomazgājiet rokas

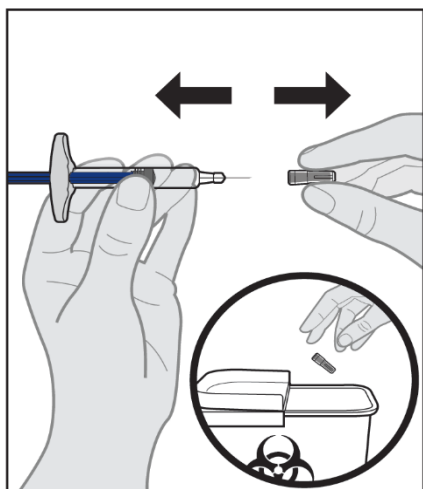
- a. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un nosusiniet tās rūpīgi.



G attēls

7. Notīriet injekcijas vietu

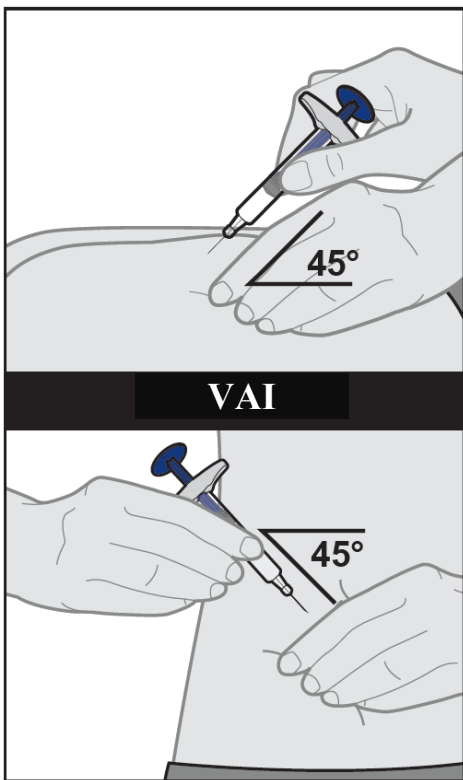
- a. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti, izmantojot aplveida kustību.
 - b. Ļaujiet ādai pirms injekcijas nožūt.
- Pirms injekcijas veikšanas **nepūti** uz injekcijas vietas un nepieskarieties tai.



H attēls

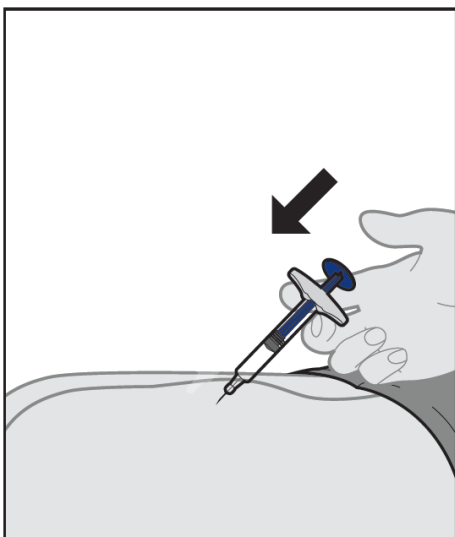
8.Noņemiet vāciņu

- a. Noņemiet vāciņu, turot pilnšļirces korpusu ar vienu roku. Ar otru roku viegli novelciet vāciņu.
- **Nekad** nevelciet atpakaļ virzuļa stieni
 - **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs injicēt
 - **Nepieskarieties** adatai. Šāda rīcība var radīt traumas, ko izraisa adatas dūriens.
 - **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Uzreiz izmetiet vāciņu aso priekšmetu izmešanas konteinerā.
 - Adata galā drīkst būt redzams šķidruma piliens.



9. Novietojiet pilnšļirci injekcijas vietā

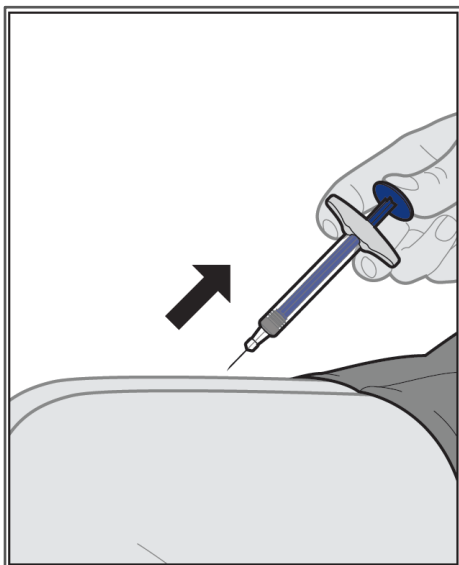
- Ar vienu roku viegli satveriet ādas kroku injekcijas vietā.
- Turot pilnšļirci aiz korpusa, pilnībā ieduriet adatu ādas krokā 45° leņķī, izmantojot ātru un “bultai līdzīgu” kustību.



J attēls

10. Veiciet injekciju

- Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet saspiesto ādu.
 - Lēni spiediet virzuli līdz galam, līdz viss šķidrums ir injicēts un šļirce ir tukša.
- Nemainiet** pilnšļirces stāvokli pēc injekcijas uzsākšanas.

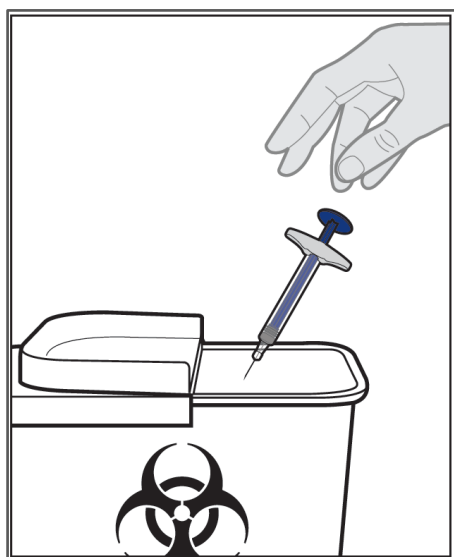


K attēls

11. Izņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un apkopiet injekcijas vietu

- a. Kad pilnšļirce ir tukša, izņemiet pilnšļirci no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika ievietota.
- b. Apstrādājiet injekcijas vietu ar kokvilnas vati vai marli, viegli piespiežot, neberzējot, un, ja nepieciešams, uzlieciet plāksteri. Var rasties neliela asiņošana.

- **Nelietojiet** pilnšļirci atkārtoti.
- **Nepieskarieties** adai vai neuzlieciet tās vāciņu.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.



L attēls

12. Iznīciniet pilnšļirci

- **Neuzlieciet** vāciņu pilnšļircei.
- a. Izmetiet izlietoto pilnšļirci speciālā asu priekšmetu utilizācijas konteinerī atbilstoši norādījumiem, ko snieguši ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- b. Spirta salveti un iepakojumu var izmest sadzīves atkritumos.
- Vienmēr turiet pilnšļirci un speciālo aso priekšmetu izmešanas konteineri bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.