|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Amsparity heakskiidetud ravimiteave, milles  kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet (EMEA/H/C/004879/IB/0009/G).  Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/amsparity> |

**I LISA**

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 20 mg süstelahus süstlis

1. **KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks 0,4 ml üheannuseline süstel sisaldab 20 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Amsparity 20 mg süstelahus sisaldab 0,08 mg polüsorbaat 80 ühes 0,4 ml üheannuselises süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

1. **RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Läbipaistev värvitu kuni kergelt helepruun lahus.

1. **KLIINILISED ANDMED**
   1. **Näidustused**

Juveniilne idiopaatiline artriit

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit*

Amsparity kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Amsparity’t võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2‑aastastel patsientidel.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6‑aastastele ja vanematele patsientidel, kellel tavaraviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Amsparity on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel alates 4 aasta vanusest ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus tavaravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kes ei talu või kellel on vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit lastel

Amsparity on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus tavaravile on ebapiisav, kes ei ole talunud tavaravi või kellele tavaravi ei sobi.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Amsparity’ga ravi peab alustama ja läbi viima eriarst, kellel on nende haiguste, mille puhul Amsparity on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Amsparity’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Amsparity’ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid endale Amsparity’t ise süstida, kui arst seda lubab, ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Amsparity’ga ravi ajal tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)*

Amsparity soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 1. Amsparity annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 10 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel patsientidel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Amsparity annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Naastuline psoriaas lastel*

Amsparity soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4...17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 3. Amsparity annus naastulise psoriaasiga lastel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | Algannus 20 mg, seejärel 20 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. |
| ≥ 30 kg | Algannus 40 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. |

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui Amsparity’ga kordusravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 4‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Crohni tõbi lastel*

Amsparity soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6...17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 4. Amsparity annus Crohni tõvega lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsioonannus** | **Säilitusannus alates 4. nädalast** |
| < 40 kg | * 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:

* < 40 kg: 20 mg igal nädalal
* ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal

Ravi jätkamist patsiendil, kellel ei ole 12. nädalaks ravivastust, tuleb hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 6‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Uveiit lastel*

Amsparity soovitatav annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 5). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub adalimumabiga ravi kogemus ilma samaaegse ravita metotreksaadiga.

**Tabel 5. Amsparity annus uveiidiga lastel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| < 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |

Amsparity’ga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed Amsparity küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel lastel antud näidustusel.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav kord aastas hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Manustamisviis

Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Amsparity on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

* 1. **Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nt sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

* 1. **Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

TNF‑i antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Amsparity’ga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eritumine võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Amsparity’ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Amsparity’ga ravi riski ja kasu suhet kaaluda enne ravi alustamist (vt „*Teised oportunistlikud infektsioonid*“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib Amsparity’ga ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Amsparity manustamine katkestada ning alustada sobiva antimikroobse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh sepsisest, mis tulenes bakteriaalsest, mükobakteriaalsest, invasiivsest seen-, parasiit-, viirus- või mõnest teisest oportunistlikust infektsioonist, nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised rasked infektsioonid olid muu hulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Teatatud on infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja tuberkuloosi uue avaldumise juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (st dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Amsparity’ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinproov ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada tuberkuliinproovi valenegatiivsete tulemuste ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Amsparity’ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

Kõigil alljärgnevatel juhtudel tuleb kasu/riski suhet enne ravi alustamist väga hoolikalt kaaluda.

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravis kogemust omava arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Amsparity’ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata tuberkuloosiproovi negatiivsele tulemusele, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul piisava ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on ravi ajal adalimumabiga tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Amsparity’ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF‑i antagoniste võtvatel patsientidel alati ära tuntud ning see on põhjustanud sobiva ravi hilinemist, lõppedes mõnikord surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised rasked süsteemsed haigused, koos kaasuva šokiga või ilma, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Amsparity manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B‑hepatiidi reaktivatsioon

B‑hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF‑i antagoniste, sh adalimumabi saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B‑hepatiidi infektsiooni uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B‑hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Amsparity’ga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusvastast ja TNF‑i antagonistiga ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Amsparity’ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Amsparity’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Amsparity’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata neid olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud raskeid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud mitteraskeid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud rasketest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Amsparity manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus manustati adalimumabi 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide sisalduse vähenemist ega efektor T-, B- ning NK‑rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF‑i antagonistidega tehtud kliiniliste uuringute kontrolliga osades täheldati TNF‑i antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas lümfoomijuhte, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF‑i antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF‑i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22‑aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegemist lümfoomiga. Ülejäänud juhud hõlmasid mitmeid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mida tavaliselt seostatakse immunosupressiooniga. TNF‑i antagonistidega ravitud lastel ja noorukitel ei saa välistada riski pahaloomuliste kasvajate tekkeks.

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva tuvastatud hepatospleenilist T‑rakulist lümfoomi. See harvaesinev T‑rakuline lümfoom kulgeb väga agressiivselt ning on harilikult letaalse lõppega. Adalimumabiga ravi ajal tekkinud hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom on mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6‑merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Amsparity’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole tehtud patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda ravi adalimumabiga erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõiki patsiente, eriti patsiente, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi, või psoriaasiga patsiente, keda on ravitud PUVA‑ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Amsparity’ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises uuringus, milles hinnati teise TNF‑i antagonisti infliksimabi kasutamist mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, täheldati infliksimabiga ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvajaid (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) võrreldes kontrollrühma patsientidega. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF‑i antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Praeguste andmete põhjal ei ole teada, kas ravi adalimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel on suurenenud risk düsplaasia või käärsoole kartsinoomi tekkeks (nt pikaajalise haavandilise koliidi või primaarse skleroseeriva kolangiidiga patsiendid) või kellel on eelnevalt olnud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, peab regulaarselt enne ravi alustamist ning ravi ajal skriinima düsplaasia suhtes. Uuring peab hõlmama kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Amsparity’t kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Amsparity’ga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, milles manustati 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile kas adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardsele 23‑valentsele pneumokoki vaktsiinile kui ka trivalentsele gripiviiruse vaktsiinile. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale enne adalimumabiga ravi alustamist.

Adalimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF‑i antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA I/II klass) patsientidel peab Amsparity’t kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Amsparity vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Amsparity’ga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Amsparity’ga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabi pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Amsparity’ga ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile, ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA vastu, tuleb ravi Amsparity’ga katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF‑i antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF‑i antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatsept) või teiste TNF‑i antagonistidega (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab Amsparity’ga ravi ajal operatsiooni, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja võtta kasutusele asjakohased meetmed. Kogemus artroplastika ajal adalimumabiga ravi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumab ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Adalimumabiga ravitud isikute seas oli raskete infektsioonide esinemissagedus üle 65‑aastastel suurem (3,7%) kui alla 65‑aastastel (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Polüsorbaat*

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Amsparity 20 mg süstelahus sisaldab 0,08 mg polüsorbaat 80 ühes 0,4 ml üheannuselises süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaat 80 võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

*Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

* 1. **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui ka koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

Amsparity ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

Amsparity ja abatatsepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

* 1. **Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma raseduse vältimiseks piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Amsparity’ga.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõppesid elussünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita väärarengute esinemissageduse tõusu vastsündinute seas.

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn’s disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD‑ga naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste esinemissagedus oli adalimumabiga ravitud RA‑ga naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA‑ga naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (*odds ratio*, OR) 1,31; 95% usaldusvahemik 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD‑ga naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD‑ga naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% usaldusvahemik 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% usaldusvahemik 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Imetamine

Avaldatud kirjandusest saadud piiratud teave näitab, et adalimumab eritub rinnapiima väga väikestes kontsentratsioonides ning adalimumabi kontsentratsioon rinnapiimas on 0,1…1% selle sisaldusest ema seerumis. Suukaudsel manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähene. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega võib Amsparity’t imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta fertiilsusele.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

Adalimumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil kesksetes kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidiga, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 patsienti, kes said kontrollperioodil adalimumabi, ja 3801 patsienti, kes said kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi- ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihase-skeletivalu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF‑i antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes. Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppenud ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest, sealhulgas harva esinevad teated pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupusetaolistest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimed lastel tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel esinevatele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Alljärgnev kõrvaltoimete loend tabelis 6 põhineb kliiniliste uuringute teabel ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Organsüsteemi klassi tulbas on tärn (\*), kui lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 6. Kõrvaltoimed**

| **Organsüsteemi klass** | **Esinemissagedus** | **Kõrvaltoime** |
| --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sh alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpeseviiruse põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sh paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suu infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid),  kuseteede infektsioonid (sh püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sh koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*’i infektsioon),  bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid,  divertikuliit1 |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk, välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline vähk ja lamerakk-kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  organite soliidtuumorid (sh rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1 |
| Teadmata | Hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom1,  merkelirakk-kartsinoom (naha neuroendokriinne kartsinoom)1,  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sh neutropeenia ja agranulotsütoos),  aneemia |
| Sage | Leukotsütoos,  trombotsütopeenia |
| Aeg-ajalt | Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur |
| Harv | Pantsütopeenia |
| Immuunsüsteemi häired\* | Sage | Ülitundlikkus,  allergiad (sh hooajaline allergia) |
| Aeg-ajalt | Sarkoidoos1,  vaskuliit |
| Harv | Anafülaksia1 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage | Lipiidide sisalduse suurenemine |
| Sage | Hüpokaleemia,  kusihappesisalduse suurenemine,  ebatavaline vere naatriumisisaldus,  hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Tuju kõikumised (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne atakk1,  treemor,  neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom)1 |
| Silma kahjustused | Sage | Nägemiskahjustus,  konjunktiviit,  blefariit,  silmade turse |
| Aeg-ajalt | Diploopia |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Sage | Peapööritus |
| Aeg-ajalt | Kurtus,  tinnitus |
| Südame häired\* | Sage | Tahhükardia |
| Aeg-ajalt | Müokardiinfarkt1,  arütmia,  südame paispuudulikkus |
| Harv | Südameseiskus |
| Vaskulaarsed häired | Sage | Hüpertensioon,  õhetus,  hematoom |
| Aeg-ajalt | Aordianeurüsm,  arterite sulgus,  tromboflebiit |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired\* | Sage | Astma,  düspnoe,  köha |
| Aeg-ajalt | Kopsuemboolia1,  interstitsiaalne kopsuhaigus,  krooniline obstruktiivne kopsuhaigus,  pneumoniit,  pleuraefusioon1 |
| Harv | Kopsufibroos1 |
| Seedetrakti häired | Väga sage | Kõhuvalu,  iiveldus ja oksendamine |
| Sage | Seedetrakti verejooks,  düspepsia,  gastroösofageaalne reflukshaigus,  Sjögreni sündroom |
| Aeg-ajalt | Pankreatiit,  düsfaagia,  näo turse |
| Harv | Soolemulgustus1 |
| Maksa ja sapiteede häired\* | Väga sage | Maksaensüümide suurenenud aktiivsus |
| Aeg-ajalt | Koletsüstiit ja kolelitiaas,  maksa steatoos,  suurenenud bilirubiinisisaldus |
| Harv | Hepatiit,  B‑hepatiidi reaktivatsioon1,  autoimmuunhepatiit1 |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või uus avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1,  urtikaaria,  verevalumid (sh purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1,  sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Multiformne erüteem1,  Stevensi‑Johnsoni sündroom1,  angioneurootiline turse1,  kutaanne vaskuliit1,  lihhenoidne nahareaktsioon1 |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1 |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihase-skeletivalu |
| Sage | Lihasespasmid (sh kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupusetaoline sündroom1 |
| Neerude ja kuseteede häired | Sage | Neerupuudulikkus,  hematuuria |
| Aeg-ajalt | Noktuuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Aeg-ajalt | Erektsioonihäired |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid\* | Väga sage | Süstekoha reaktsioon (sh süstekoha punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1 |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sh aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  autoantikehade analüüsi positiivne tulemus (sh kaksikahelalise DNA vastane antikeha),  laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2 |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Haavade aeglasem paranemine |
| \* lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8  \*\* sh avatud jätku-uuringud  1 sh spontaansed teated  2 Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4…6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätkuuuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1…2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega. | | |

Uveiit

Uveiidiga patsientide puhul, kes said ravi adalimumabiga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (erüteem ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest võrreldes 7,2%‑ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravimi kasutamist katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimiga ravitud patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Adalimumabiga tehtud kontrollitud ja avatud uuringutes täiskasvanutel ja lastel on teatatud tõsistest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaalsed) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad tähendada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel adalimumabiga tehtud uuringutes ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Adalimumabiga tehtud uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete, täiskasvanutel tehtud uuringute kontrollitud osades kestusega vähemalt 12 nädalat täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom ja mittemelanoomne nahavähk) 5291 adalimumabiga ravitud patsiendi hulgas sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendi hulgas (ravi mediaankestus oli adalimumabiga ravitud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta. Nendest nahavähkidest esines lamerakk-kartsinoome adalimumabiga ravitud patsientidel sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku‑uuringutest, mille mediaankestus on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid ja mittemelanoomsed nahavähid) täheldatud esinemissagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide täheldatud esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide täheldatud esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

*Autoantikehad*

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel need antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, tekkisid kahel patsiendil luupusetaolise sündroomi uuele avaldumisele viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi lõpetamist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed*

Adalimumabiga tehtud kontrollitud III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4…104 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ravitud ja 1,6% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4…17‑aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastel patsientidel esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT‑i aktiivsuse suurenemine esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2...< 4‑aastastel patsientidel ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4…52 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud ja 0,9% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi uuringutes Crohni tõvega lastel , mille käigus hinnati kuni 52 nädala jooksul kehakaalu järgi kohandatud induktsioonravi ning sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud säilitusannuse kahe režiimi efektiivsust ja ohutust, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12…24 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud ja 1,8% kontrollrühma patsientidest.

ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabiga tehtud III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

Adalimumabiga tehtud kontrolltud uuringutes (algannus 80 mg 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute mediaankestus oli vastavalt 166,5 päeva (adalimumabiga ravitud patsiendid) ja 105,0 päeva (kontrollrühma patsiendid), esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes suurenenud ALAT‑i aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli suurenemine mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelneda maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6‑merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati adalimumabi ja asatiopriini/6‑merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloomuliste ja raskete infektsioossete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

* 1. **Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg, mis on ligikaudu 15‑kordne soovitatav annus.

1. **FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**
   1. **Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF‑alfa) inhibiitorid. ATC‑kood: L04AB04

Amsparity on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF‑iga ja neutraliseerib TNF‑i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle interaktsiooni TNF‑i p55 ja p75 rakupinna retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM‑1, VCAM‑1 ja ICAM‑1: IC50 = 0,1…0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast adalimumabiga ravi ägeda faasi põletikunäitajate (C‑reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL‑6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavate, kudede remodelleerumist põhjustavate maatriksi metalloproteinaaside (MMP‑1 ja MMP‑3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV sisalduse kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNFalfa taseme märkimisväärset langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Reumatoidartriit täiskasvanutel*

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi hinnatud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati viies randomiseeritud topeltpimedas põhjaliku kontrolliga uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5…25 mg (metotreksaadi talumatuse korral 10 mg) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10…25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi subkutaanse süstena, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli olnud ebapiisav ravivastus metotreksaadi annustele 12,5…25 mg või kes ei talunud metotreksaadi annust 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimesele rühmale süstiti platseebot igal nädalal 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku‑uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla varem mitte saanud ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. See hõlmab ravi metotreksaadi, leflunomiidi, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiini ja/või kullasooladega. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 mõõduka kuni raske aktiivse varajase reumatoidartriidiga (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud) täiskasvanud patsienti, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga. Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoteraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimest 104 nädalat kaasati 497 patsienti avatud jätku-uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmane tulemusnäitaja nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 50 ravivastuse 52. nädalal. RA uuringute III ja V täiendav esmane tulemusnäitaja oli haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenileiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringu III esmane tulemusnäitaja oli ka muutus elukvaliteedis.

*ACR‑i ravivastus*

Nende adalimumabiga ravitud patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse, oli RA uuringutes I, II ja III samasugune. Tabelis 7 on esitatud 40 mg annuse igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 7. ACR‑i ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)**

| **Ravivastus** | **RA uuring Ia\*\*** | | **RA uuring IIa\*\*** | | **RA uuring IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Platseebo/ MTXc**  **n = 60** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **Platseebo**  **n = 110** | **Adalimumabb**  **n = 113** | **Platseebo/ MTXc**  **n = 200** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 4,5% | 23,2% |
| a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ning RA uuring III 24. ja 52. nädalal  b 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal  c MTX = metotreksaat  \*\* p < 0,01; adalimumab *versus* platseebo | | | | | | |

RA uuringutes I…IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR‑i ravivastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. RA uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamik ACR‑i ravivastusega patsientidest ravivastuse kuni 10 aasta jooksul tehtud järelkontrollimisel. 114 patsienti 207‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 5 aasta jooksul. Nendest saavutasid 86 patsienti (75,4%) ACR 20 ravivastuse, 72 patsienti (63,2%) ACR 50 ravivastuse ja 41 patsienti (36%) ACR 70 ravivastuse. 81 patsienti 207‑st jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 64 patsienti (79,0%) ACR 20 ravivastuse, 56 patsienti (69,1%) ACR 50 ravivastuse ja 43 patsienti (53,1%) ACR 70 ravivastuse.

RA uuringus IV oli adalimumabi koos tavaraviga saanud patsientide ACR 20 ravivastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

RA uuringutes I…IV saavutasid adalimumabiga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 ravivastused juba 1…2 nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis tehti varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR‑i ravivastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud ravivastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

**Tabel 8. ACR‑i ravivastused RA uuringus V (patsientide protsent)**

| **Ravivastus** | **MTX**  **n = 257** | **Adalimumab**  **n = 274** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| 104. nädal | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| 104. nädal | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| 104. nädal | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR‑i ravivastuse määrad kuni 10 aasta jooksul tehtud järelkontrollimisel. 170 patsienti 542‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 154 patsienti (90,6%) ACR 20 ravivastuse, 127 patsienti (74,7%) ACR 50 ravivastuse ja 102 patsienti (60,0%) ACR 70 ravivastuse.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 (CRV) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said metotreksaadi monoteraapiat ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoteraapiat. Adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui ka statistiliste näitajate poolest parem metotreksaadi (p < 0,00) ja adalimumabi monoteraapiast (p < 0,001), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Ravivastus kahes monoteraapia ravirühmas oli sarnane (p = 0,447). 342 uuritavast, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoteraapiat või adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 uuritavat ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, milles oli adalimumabiga ravitud patsientidel keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentides, erosiooni astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaati saavatel patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 9).

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal patsientidel 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

**Tabel 9. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo/**  **MTXa** | **Adalimumab/**  **MTX 40 mg igal teisel nädalal** | **Platseebo/MTX – adalimumab/MTX (95% usaldusvahemikb)** | **p‑väärtus** |
| Sharpi koguskoor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Erosiooni aste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSN‑id skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaat  b metotreksaadi ja adalimumabiga saavutatud skooride muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik  c põhineb astaktestil  d liigesepilu kitsenemine | | | | |

RA uuringus V hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (vt tabel 10).

**Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MTX**  **n = 257**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab**  **n = 274**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab/**  **MTX**  **n = 268**  **(95% usaldus-vahemik)** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| Sharpi koguskoor | 5,7 (4,2...7,3) | 3,0 (1,7…4,3) | 1,3 (0,5…2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erosiooni aste | 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‑i skoor | 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‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (modifitseeritud Sharpi koguskoori muutus ≤ 0,5 võrreldes algväärtusega) patsientide osakaal märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%) võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ja adalimumabi monoteraapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, p < 0,002 ja 44,5%, p < 0,001).

RA uuringu V avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharpi koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotreksaadi monoteraapiat, adalimumabi monoteraapiat ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

*Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon*

Neljas algupärases, adekvaatses ja põhjalikult kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist uuringueelsest kuni 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF‑36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary* (PCS) *scores*) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III säilis enamikul uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, paranemine avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

RA uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF‑36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist (p < 0,001) adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi korral võrrelduna metotreksaadi monoteraapiaga ja adalimumabi monoteraapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Naastuline psoriaas täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (BSA haaratus ≥ 10% ja PASI ≥ 12 või ≥ 10), kes sobisid randomiseeritud topeltpimedates uuringutes saama kas süsteemset ravi või valgusravi. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või valgusravi. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kes sobisid randomiseeritud topeltpimedas uuringus saama süsteemset ravi (psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme raviperioodi ajal. Perioodis A manustati patsientidele kas platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16‑nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), perioodis B ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ja kes olid perioodis A algselt randomiseeritud saama ravi toimeainega, randomiseeriti uuesti perioodis C saama kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebot veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne PGA hinnang oli vahemikus mõõdukas (53% uuritavatest) kuni raske (41%) kuni väga raske (6%).

Psoriaasi uuringus II (CHAMPION) võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas platseebot, MTX‑i algannusega 7,5 mg ja seejärel kuni 12. nädalani suurenevate annustega maksimaalse annuseni 25 mg või adalimumabi algannusega 80 mg ja seejärel annusega 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava ravi kohta adalimumabi ja MTX‑iga. MTX‑i saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse PASI ≥ 50, ravimi annuseid enam edaspidi ei suurendatud. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 19,7 ja ravieelne PGA hinnang oli vahemikus kerge (< 1%) kuni mõõdukas (48%) kuni raske (46%) kuni väga raske (6%).

Kõigis II faasi ja III faasi psoriaasi uuringutes osalenud patsiendid kvalifitseerusid avatud jätku-uuringusse, milles adalimumabi manustati veel vähemalt 108 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II oli esmane tulemusnäitaja nende patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalal ravivastuse PASI 75 ravieelsega võrreldes (vt tabelid 11 ja 12).

**Tabel 11. Psoriaasi uuring I (REVEAL) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: puhas/minimaalne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal on arvutatud kaalutud keskmisena  b p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo | | |

**Tabel 12. Psoriaasi uuring II (CHAMPION) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **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:  puhas/minimaalne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a, b |
| a p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo  b p < 0,001; adalimumab *vs.* metotreksaat  c p < 0,01; adalimumab *vs.* platseebo  d p < 0,05; adalimumab *vs.* metotreksaat | | | |

Psoriaasi uuringus I esines piisava ravivastuse kadumine (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli < PASI 50 ravivastus võrreldes ravieelse skooriga koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti uuesti platseeborühma, võrreldes 5% patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus piisav ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutas 38% (25/66) ja 55% (36/66) uuesti PASI 75 ravivastuse vastavalt 12 ja 24 nädalat pärast korduva ravi alustamist.

233 patsienti, kellel oli PASI 75 ravivastus 16. nädalal ja 33. nädalal, said psoriaasi uuringus I jätkuvat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabi kasutamist avatud jätku-uuringus. Pärast 108‑nädalast täiendavat ravi avatud uuringus (kokku 160 nädalat) saavutasid PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 74,7% ja 59,0% neist patsientidest. Analüüsis, milles kõiki patsiente, kes langesid uuringust välja kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu või kelle annus suurenes, käsitleti kui puuduva ravivastusega uuritavaid, saavutas pärast 108 lisanädalat kestnud ravi avatud jätku-uuringus (kokku 160 nädalat) PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 69,6% ja 55,7% neist patsientidest.

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osales ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, mediaanaeg retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (PGA hinnang halvenes ja oli mõõdukas või halvem). Ühelgi neist patsientidest ei tekkinud ravivabal perioodil haiguse ägenemist. 76,5%‑l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli pärast 16‑nädalast kordusravi PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, olenemata sellest, kas neil ravikatkestuse perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravikatkestuse perioodil esines/ei esinenud haiguse retsidiiv). Kordusravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

Võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX‑iga (uuring II) täheldati ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) skoori olulist paranemist 16. nädalal. Uuringus I olid ka küsimustiku SF‑36 füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientidel annust 40 mg‑lt igal teisel nädalal 40 mg‑ni igal nädalal, kuna nende PASI ravivastus jäi alla 50%, saavutas PASI 75 ravivastuse 12. ja 24. ravinädalal vastavalt 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest.

Psoriaasi uuringus III (REACH) võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade puhul PGA hinnangu „puhas“ või peaaegu „puhas“ võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 217 mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said 26 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot; sellele järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hinnati muu hulgas modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksi (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnanguga sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA‑F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksiga (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 13). Adalimumabiga täheldati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

**Tabel 13. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal**

| **Tulemusnäitaja** | **16. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **26. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **52. nädal**  **Avatud** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus | –7,8 | –44,2a | –11,5 | –56,2a | –72,2 |
| a p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo | | | | | |

Adalimumabiga ravitud patsientidel ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Crohni tõbi täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn’s Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise remissiooni induktsiooni (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF‑i antagoniste varem mitte saanud patsienti ühte neljast ravirühmast: platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi, saama kas 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise remissiooni säilitamist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravi käigus 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise ravivastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks kliinilist ravivastust ei olnud. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud remissiooni induktsioon ja ravivastuse määrad on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14. Kliinilise remissiooni induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)**

|  | **CD uuring I: infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabi varem kasutanud patsiendid** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo**  **N = 74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **Platseebo**  **N = 166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| 4. nädal |  |  |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Kõik p‑väärtused on adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisilised võrdlused.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Sarnaseid remissioonimäärasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem 160/80 mg rühmas.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud muud TNF‑i antagonisti. Remissiooni ja ravivastuse määrade säilimine on esitatud tabelis 15. Kliinilise remissiooni tulemused jäid suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF‑i antagonistidega.

Võrreldes platseeboga oli adalimumabiga ravides haigusega seotud hospitaliseerimiste ja operatsioonide hulk 56. nädalal statistiliselt oluliselt vähenenud.

**Tabel 15. Kliinilise remissiooni ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)**

|  | **Platseebo** | **40 mg adalimumabi**  **igal teisel nädalal** | **40 mg adalimumabi**  **igal nädalal** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **56. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  \*\* p < 0,02; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  a Nendest, kes said ravi alguses kortikosteroide | | | |

Neist patsientidest, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saanud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks võrreldes 30% platseeborühma patsientidest. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu säilitusravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi jätkamine kauem kui 12 nädalat ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

117/276 patsiendil CD uuringust I ja 272/777 patsiendil CD uuringutest II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta jooksul. Vastavalt 88 ja 189 patsiendil säilis kliiniline remissioon. Kliiniline ravivastus (CR‑100) säilis vastavalt 102 ja 233 patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutati 4. nädalal haigusspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) koguskoori statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga neil patsientidel, kes olid randomiseeritud saama kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, milles adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Uveiit täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (UV I ja II). Patsientidele manustati platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10…60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid uuringu alguses haiguse kontrolli all hoidmiseks pikaajalist kortikosteroidravi (suukaudset prednisooni 10…35 mg ööpäevas). Patsiendid läbisid seejärel annuse kohustusliku järkjärgulise vähendamise kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 19. nädalal.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumist määratleti kui mitmekomponendilist tulemusnäitajat, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Patsiendid, kes lõpetasid uuringud UV I ja UV II said registreeruda kontrollita pikaajalisse jätku-uuringusse, mille esialgne planeeritud kestus oli 78 nädalat. Patsientidel lubati jätkata uuringuravimi kasutamist pärast 78. nädalat, kuni neil oli juurdepääs adalimumabile.

*Kliiniline ravivastus*

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 16). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 1).

**Tabel 16. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüs**  **Ravi** | **N** | **Ebaõnnestumine**  **N (%)** | **Mediaanaeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HRa CI 95%** | ***P* väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Märkus. ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) loeti episoodiks. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.  a HR adalimumabi *vs.* platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.  b 2‑poolne *P*‑väärtus logaritmilisest astaktestist.  c NE = ei saa hinnata. Episoode esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest. | | | | | | |

**Joonis 1. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II)**

**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**



Uuring UV I

Adalimumab

Platseebo

Ravi

**AEG (KUUDES)**



Adalimumab

Platseebo

Ravi

**AEG (KUUDES)**

Uuring UV II

**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**

Märkus. P# = platseebo (episoodide arv / ohustatute arv); A# = adalimumab (episoodide arv / ohustatute arv).

Uuringus UV I täheldati ravi ebaõnnestumise iga komponendi puhul statistiliselt olulisi erinevusi adalimumabi kasuks võrreldes platseeboga. Uuringus UV II täheldati statistiliselt olulisi erinevusi ainult nägemisteravuse puhul, kuid teised komponendid olid arvuliselt adalimumabi kasuks.

Uuringute UV I ja UV II kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 uuritavast peeti 60 uuritavat mittesobivateks (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning jäeti efektiivsuse põhianalüüsist välja. Allesjäänud 363 patsiendist läbisid 269 hinnatavat patsienti 78‑nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) ja said samaaegset ravi steroididega annuses ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

*Elukvaliteet*

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise kohta, kasutades küsimustikku NEI VFQ 25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt olulise keskmise erinevusega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

Ravi ajal adalimumabiga võivad tekkida adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumist seostatakse adalimumabi kiirenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes uuringus (pJIA I ja II) aktiivse polüartikulaarse või polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle puhul JIA alguse tüüp oli varieeruv (kõige sagedamini oli tegemist reumatoidfaktor-negatiivse või -positiivse polüartriidi ja edasiarenenud oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4…17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead-in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX‑iga (metotreksaadiga) ravitavad või MTX‑iga mitteravitavad. MTX‑iga mitteravitavate rühma patsiendid kas ei olnud varem üldse saanud ravi MTX‑iga või olid lõpetanud ravi MTX‑iga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) ja/või prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 17.

**Tabel 17. Patsientide vanuseline jaotus ja adalimumabi saadud annus OL LI faasis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vanuserühm** | **Patsientide arv uuringu alguses**  **n (%)** | **Väikseim, mediaanne ja suurim annus** |
| 4…7 aastat | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8…12 aastat | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13…17 aastat | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste ACR‑i 6 põhikriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest ≥ 30%, ≥ 2 aktiivse artriidiga liigest ja 6 kriteeriumist mitte enam kui 1 paranemine > 30%. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 18. Laste ACR 30 ravivastused JIA uuringus**

| **Rühm** | **MTX** | | **Ilma MTX‑ita** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Faas** |  | |  | |
| OL LI 16 nädalat |  | |  | |
| Laste ACR 30 ravivastus (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Efektiivsuse tulemusnäitajad | | | | |
| Topeltpime faas 32 nädalat | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Platseebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Platseebo  (N = 28) |
| Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuksa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Mediaanaeg haiguse ägenemiseni | > 32 nädalat | 20 nädalat | > 32 nädalat | 14 nädalat |
| a Laste ACR 30/50/70 ravivastused 48. nädalal on oluliselt suuremad kui platseeboga ravitud patsientidel.  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

Nende hulgast, kellel ilmnes ravivastus 16. nädalal (n = 144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 ravivastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanuserühma 4...12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanuserühma 13...17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldised ravivastused olid valdavalt paremad ning antikehad tekkisid väiksemal hulgal patsientidel, kui neid raviti adalimumabi ja MTX‑i kombinatsiooniga võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX‑iga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX‑i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2...< 4 aastat või 4‑aastased ja vanemad kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX‑i, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA‑sid.

Laste ACR 30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR 50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3%/61,3%/38,7% ja 83,3%/73,3%/36,7%. 24. nädalal ravile allunud (laste ACR 30) patsientidest (n = 27 patsienti 30‑st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu selle aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 nädalat või kauem.

*Entesiidiga seotud artriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid randomiseeriti saama 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädalat adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg. Esmane tulemusnäitaja oli aktiivse artriidi nähtudega (turse, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon, või liigesed, mille liikuvus oli piiratud pluss valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26 uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31‑st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiseste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, turses liigeste arv, laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

*Naastuline psoriaas lastel*

Adalimumabi efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 114 vähemalt 4‑aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Physician’s Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus > 20% või BSA haaratus > 10%, kui lesioonid on väga paksud, või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

Patsientidele manustati adalimumabi annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1…0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX‑i.

**Tabel 19. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsuse tulemused 16. nädalal**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: puhas/minimaalnec | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotreksaat  b p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX  c p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX | | |

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ravivastuse ja kellel oli PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning neid jälgiti haiguse üle kontrolli kadumise suhtes (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat, ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltpimedal perioodil: PASI 75 ravivastus 78,9% (15 uuritaval 19‑st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10 uuritaval 19‑st).

PASI 75 ja PGA („puhas“ või „minimaalne“) ravivastused säilisid uuringu avatud faasis veel kuni 52 nädala jooksul ilma uute ohutusalaste leidudeta.

*Crohni tõbi lastel*

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 lapsel vanusevahemikus 6...17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratletud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn’s Disease Activity Index*, PCDAI) skoor > 30. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve tavaravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või isikud, kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuritavad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehakaalul: 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuritavatel kehakaaluga ≥ 40 kg ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehakaaluga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1 : 1 vahekorras saama ravi nende kehakaalu järgi kas väikse annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on esitatud tabelis 20.

**Tabel 20. Säilitusskeem**

| **Patsiendi kehakaal** | **Väike annus** | **Standardannus** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg igal teisel nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | 20 mg igal teisel nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise remissiooni ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algväärtusega) määrad on esitatud tabelis 21. Kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamise määrad on toodud tabelis 22.

**Tabel 21. Laste CD uuring – PCDAI kliiniline remissioon ja ravivastus**

|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p‑väärtus\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus. | | | |

**Tabel 22. Laste CD uuring – kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamine ja fistulite remissioon**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p‑väärtus1** |
| **Kortikosteroididega ravi katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatoritega ravi katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite remissioon3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. nädal | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. nädal | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus.  2 Ravi immunosupressantidega võis katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringuarsti äranägemisel, kui uuritav vastas kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.  3 Määratud kui kõigi nende fistulite sulgumine, mis lekkisid ravi alguses vähemalt kahel järjestikusel visiidil pärast ravi algust. | | | |

Statistiliselt olulist kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

Statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes ravi algusega täheldati mõlemas ravirühmas ka elukvaliteedi parameetrite osas (sh IMPACT III).

Sada patsienti (n = 100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50 uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0% (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

*Uveiit lastel*

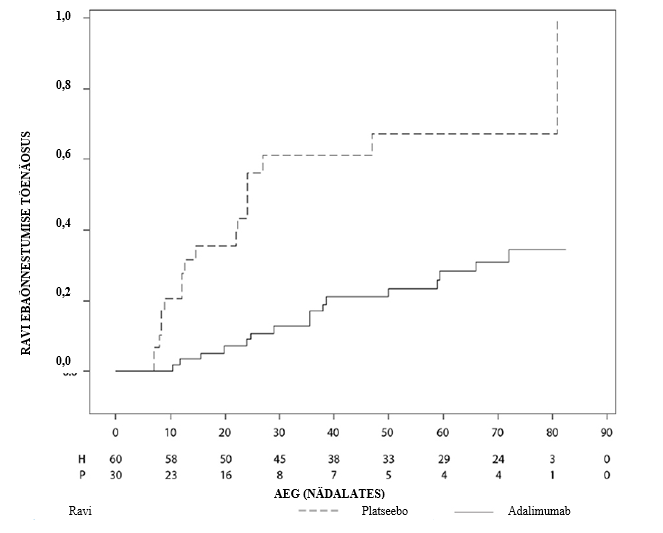
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA‑ga seostatud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2...< 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (patsiendid kehakaaluga < 30 kg) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

*Kliiniline ravivastus*

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 2, P < 0,0001 logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseebot saanud uuritavatel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuritavatel, sest ravi ebaõnnestus vähem kui pooltel nendest uuritavatest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Joonis 2. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus**



Märkus. P = platseebo (ohustatute arv); H = adalimumab (ohustatute arv).

* 1. **Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Pärast 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (JIA) patsientidele vanuses 4...17 aastat oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48. nädal) seerumis 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2...< 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m2, oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon seerumis 6,0 ± 6,1 μg/ml (CV 101%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 7,9 ± 5,6 μg/ml (CV 71,2%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastele patsientidele oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud 24. nädalal) seerumis 8,8 ± 6,6 μg/ml adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 11,8 ± 4,3 μg/ml adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast 0,8 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 7,4 ± 5,8 μg/ml (CV 79%).

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsioonannus avatud uuringus olenevalt kehakaalust (piiriks oli 40 kg) 0‑nädalal ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1 : 1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või väikest annust (20/10 mg igal teisel nädalal) olenevalt kehakaalust. 4. nädalal saavutatud adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon seerumis oli 15,7 ± 6,6 μg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6 ± 6,1 μg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

Patsientidel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon 52. nädalal 9,5 ± 5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5 ± 2,2 μg/ml väikese annuse rühmas. Keskmine minimaalne kontsentratsioon püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kellel suurendati annustamissagedust režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (± SD) kontsentratsioon seerumis 52. nädalal 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg igal nädalal) ja 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg igal nädalal).

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetika modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist seost plasmakontsentratsioonide ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest laste ACR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 μg/ml (95% CI: 1…6 μg/ml).

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõestati adalimumabi ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos kontsentratsiooni ja efektiivsuse puhul vastavalt PASI 75 ravivastusega ja PGA hinnanguga „puhas“ kuni „minimaalne“. PASI 75 ravivastused ja PGA hinnangud „puhas“ kuni „minimaalne“ sagenesid adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisel, mõlemad sarnase näiva EC50‑ga, mis oli ligikaudu 4,5 μg/ml (95% CI vastavalt 0,4…47,6 ja 1,9…10,5).

Täiskasvanud

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25…10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (ligikaudu 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11…15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5…6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31…96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegselt metotreksaati manustamata) ja 8…9 μg/ml (metotreksaadi samaaegse manustamise korral). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli ravimi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal (annuses 40 mg igal teisel nädalal) 5 μg/ml.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodi jooksul adalimumabi 80 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 40 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodi jooksul saavutatakse adalimumabi 160 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 80 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist minimaalset püsikontsentratsiooni ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said adalimumabi 40 mg säilitusannuse igal teisel nädalal.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel viis adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamisega 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmiste püsikontsentratsiooni väärtuste 8…10 μg/ml saavutamiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli ja simulatsiooni põhjal leiti, et adalimumabi ekspositsioon ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, on võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, mädane hidradeniit noorukitel ja Crohni tõvega lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg).

Eritumine

Enam kui 1300 RA‑ga patsiendilt saadud andmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi näivat kiiremat kliirensit kehakaalu suurenemise korral. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega) sisaldus seerumis oli väiksem nendel patsientidel, kellel olid adalimumabivastased antikehad määratavad.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

* 1. **Prekliinilised ohutusandmed**

Üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse / perinataalse arengu loomkatse on tehtud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9…17 makaaki rühmas), ning ei leitud mingeid tõendeid adalimumabist tingitud kahjulikku toime kohta loodetele. Adalimumabiga ei ole tehtud kartsinogeensusuuringuid ega fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse tavahindamist, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristreaktiivsus närilise TNF‑iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

1. **FARMATSEUTILISED ANDMED**
   1. **Abiainete loetelu**

L‑histidiin

L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Sahharoos

Edetaatdinaatriumdihüdraat

L‑metioniin

Polüsorbaat 80

Süstevesi

* 1. **Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

* 1. **Kõlblikkusaeg**

3 aastat

* 1. **Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Amsparity süstlit võib hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 30 päeva. Süstalt tuleb hoida valguse eest kaitstult ning see tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud 30 päeva jooksul.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

Amsparity 20 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (klorobutüülkummi) ja nõelakattega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 2 süstlit (0,4 ml steriilset lahust) ja 2 alkoholipadjakest, kumbki süstel on blisterpakendis.
  1. **Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. **MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

1. **MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/001

1. **ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2024

1. **TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks 0,8 ml üheannuseline viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus sisaldab 0,16 mg polüsorbaat 80 ühes 0,8 ml üheannuselises viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Läbipaistev värvitu kuni kergelt helepruun lahus.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Juveniilne idiopaatiline artriit

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit*

Amsparity kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Amsparity’t võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2‑aastastel patsientidel.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6‑aastastele ja vanematele patsientidel, kellel tavaraviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Amsparity on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel alates 4 aasta vanusest ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit noorukitel

Amsparity on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi (*acne inversa*) raviks noorukitel alates 12. eluaastast, kelle ravivastus süsteemsele mädase hidradeniidi tavaravile on ebapiisav (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Crohni tõbi lastel

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus tavaravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kes ei talu või kellel on vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit lastel

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks lastel (alates 6. eluaastast), kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja/või 6‑merkaptopuriinile (6‑MP) või asatiopriinile (*azathioprine*, AZA) on ebapiisav või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit lastel

Amsparity on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus tavaravile on ebapiisav, kes ei ole talunud tavaravi või kellele tavaravi ei sobi.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Amsparity’ga ravi peab alustama ja läbi viima eriarst, kellel on nende haiguste, mille puhul Amsparity on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Amsparity’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Amsparity’ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid endale Amsparity’t ise süstida, kui arst seda lubab, ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Amsparity’ga ravi ajal tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)*

Amsparity soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 1. Amsparity annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 10 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel patsientidel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Amsparity annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Naastuline psoriaas lastel*

Amsparity soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4...17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 3. Amsparity annus naastulise psoriaasiga lastel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | Algannus 20 mg, seejärel 20 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. |
| ≥ 30 kg | Algannus 40 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. |

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui Amsparity’ga kordusravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 4‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Mädane hidradeniit noorukitel (alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg)*

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabi kliinilisi uuringuid tehtud.

Nendele patsientidele ette nähtud adalimumabi annus on määratud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

Amsparity soovitatav subkutaanne süsteannus on 80 mg 0‑nädalal, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast.

Noorukitel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust Amsparity 40 mg manustamisel igal teisel nädalal, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Amsparity’ga ravi ajal võib vajaduse korral jätkata antibiootikumide kasutamist. Amsparity’ga ravi ajal on soovitatav loputada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

Ravi jätkamist üle 12 nädala tuleb hoolega kaaluda patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul saavutanud paranemist.

Ravi katkestamise järgselt võib Amsparity’t vajaduse korral uuesti kasutada.

Regulaarselt tuleb hinnata ravi pikaajalisest jätkamisest saadavat kasu ja sellega seotud riske (vt täiskasvanute andmed lõigus 5.1).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 12‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Crohni tõbi lastel*

Amsparity soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6....17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 4. Amsparity annus Crohni tõvega lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsioonannus** | **Säilitusannus alates 4. nädalast** |
| < 40 kg | * 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:

* < 40 kg: 20 mg igal nädalal
* ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal

Ravi jätkamist patsiendil, kellel ei ole 12. nädalaks ravivastust, tuleb hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 6‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Haavandiline koliit lastel*

Soovitatav Amsparity annus haavandilise koliidiga patsientidele vanuses 6…17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 5). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 5. Amsparity annus haavandilise koliidiga lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsioonannus** | **Säilitusannus alates 4. nädalast\*** |
| < 40 kg | * 80 mg 0‑nädalal (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ja * 40 mg 2. nädalal (üks 40 mg süste) | 40 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 160 mg 0‑nädalal (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) ja * 80 mg 2. nädalal (kaks 40 mg süstet ühel päeval) | 80 mg igal teisel nädalal |

\* Lapsed, kes saavad Amsparity kasutamise ajal 18‑aastaseks, peavad jätkama määratud säilitusannusega.

Ravi jätkamist üle 8 nädala tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses alla 6 aasta antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Uveiit lastel*

Amsparity soovitatav annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 6). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub adalimumabiga ravi kogemus ilma samaaegse ravita metotreksaadiga.

**Tabel 6. Amsparity annus uveiidiga lastel**

| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |

Amsparity’ga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed Amsparity küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel lastel antud näidustusel.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav kord aastas hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Manustamisviis

Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Amsparity on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nt sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

TNF‑i antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Amsparity’ga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eritumine võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Amsparity’ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Amsparity’ga ravi riski ja kasu suhet kaaluda enne ravi alustamist (vt *„Teised oportunistlikud infektsioonid“*).

Hoolega tuleb jälgida ja ningneile tuleb teha teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib Amsparity’ga ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Amsparity manustamine katkestada ning alustada sobiva antimikroobse või seenevastase raviga kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh sepsisest, mis tulenes bakteriaalsest, mükobakteriaalsest, invasiivsest seen-, parasiit-, viirus- või mõnest teisest oportunistlikust infektsioonist, nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised rasked infektsioonid olid muu hulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Teatatud on infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja tuberkuloosi uue avaldumise juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (st dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Amsparity’ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinproov ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada tuberkuliinproovi valenegatiivsete tulemuste ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Amsparity’ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

Kõigil alljärgnevatel juhtudel tuleb kasu/riski suhet enne ravi alustamist väga hoolikalt kaaluda.

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravis kogemust omava arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Amsparity’ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata tuberkuloosiproovi negatiivsele tulemusele, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul piisava ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on ravi ajal adalimumabiga tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Amsparity’ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF‑i antagoniste võtvatel patsientidel alati ära tuntud ning see on põhjustanud sobiva ravi hilinemist, lõppedes mõnikord surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised rasked süsteemsed haigused, koos kaasuva šokiga või ilma, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Amsparity manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B‑hepatiidi reaktivatsioon

B‑hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF‑i antagoniste, sh adalimumabi saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B‑hepatiidi infektsiooni uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B‑hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Amsparity’ga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusvastast ja TNF‑i antagonistiga ravi saavate patsientide ravimise kohta, vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Amsparity’ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Amsparity’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Amsparity’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata neid olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud raskeid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud mitteraskeid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud rasketest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Amsparity manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus manustati adalimumabi 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide sisalduse vähenemist ega efektor T‑, B- ning NK‑rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF‑i antagonistidega tehtud kliiniliste uuringute kontrolliga osades täheldati TNF‑i antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas lümfoomijuhte, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF‑i antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF‑i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22‑aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegemist lümfoomiga. Ülejäänud juhud hõlmasid mitmeid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mida tavaliselt seostatakse immunosupressiooniga. TNF‑i antagonistidega ravitud lastel ja noorukitel ei saa välistada riski pahaloomuliste kasvajate tekkeks.

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva tuvastatud hepatospleenilist T‑rakulist lümfoomi. See harvaesinev T‑rakuline lümfoom kulgeb väga agressiivselt ning on harilikult letaalse lõppega. Adalimumabiga ravi ajal tekkinud hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom on mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6‑merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Amsparity’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole tehtud patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda ravi adalimumabiga erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõiki patsiente, eriti patsiente, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi, või psoriaasiga patsiente, keda on ravitud PUVA‑ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Amsparity’ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises uuringus, milles hinnati teise TNF‑i antagonisti infliksimabi kasutamist mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, täheldati infliksimabiga ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvajaid (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) võrreldes kontrollrühma patsientidega. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF‑i antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Praeguste andmete põhjal ei ole teada, kas ravi adalimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel on suurenenud risk düsplaasia või käärsoole kartsinoomi tekkeks (nt pikaajalise haavandilise koliidi või primaarse skleroseeriva kolangiidiga patsiendid) või kellel on eelnevalt olnud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, peab regulaarselt enne ravi alustamist ning ravi ajal skriinima düsplaasia suhtes. Uuring peab hõlmama kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Amsparity’t kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Amsparity’ga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, milles manustati 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile kas adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardsele 23‑valentsele pneumokoki vaktsiinile kui ka trivalentsele gripiviiruse vaktsiinile. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale enne adalimumabiga ravi alustamist.

Adalimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF‑i antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA I/II klass) patsientidel peab Amsparity’t kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Amsparity vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Amsparity’ga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Amsparity’ga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabi pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Amsparity’ga ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA vastu, tuleb ravi Amsparity’ga katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF‑i antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF‑i antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatsept) või teiste TNF‑i antagonistidega (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab Amsparity’ga ravi ajal operatsiooni, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja võtta kasutusele asjakohased meetmed. Kogemus artroplastika ajal adalimumabiga ravi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumab ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Adalimumabiga ravitud isikute seas oli raskete infektsioonide esinemissagedus üle 65‑aastastel suurem (3,7%) kui alla 65‑aastastel (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Polüsorbaat*

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus sisaldab 0,16 mg polüsorbaat 80 ühes 0,8 ml üheannuselises viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaat 80 võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

*Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui ka koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

Amsparity ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

Amsparity ja abatatsepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma raseduse vältimiseks piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Amsparity’ga.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõppesid elussünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita väärarengute esinemissageduse tõusu vastsündinute seas.

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn’s disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD‑ga naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste esinemissagedus oli adalimumabiga ravitud RA‑ga naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA‑ga naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (*odds ratio*, OR) 1,31; 95% usaldusvahemik 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD‑ga naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD‑ga naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% usaldusvahemik 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% usaldusvahemik 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Imetamine

Avaldatud kirjandusest saadud piiratud teave näitab, et adalimumab eritub rinnapiima väga väikestes kontsentratsioonides ning adalimumabi kontsentratsioon rinnapiimas on 0,1…1% selle sisaldusest ema seerumis. Suukaudsel manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähene. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega võib Amsparity’t imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta fertiilsusele.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Adalimumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil kesksetes kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidiga, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 patsienti, kes said kontrollperioodil adalimumabi, ja 3801 patsienti, kes said kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi- ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihase-skeletivalu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF‑i antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes. Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppenud ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest, sealhulgas harva esinevad teated pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupusetaolistest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimed lastel tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel esinevatele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Alljärgnev kõrvaltoimete loend tabelis 7 põhineb kliiniliste uuringute teabel ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Organsüsteemi klassi tulbas on tärn (\*), kui lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 7. Kõrvaltoimed**

| **Organsüsteemi klass** | **Esinemissagedus** | **Kõrvaltoime** |
| --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sh alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpeseviiruse põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sh paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suu infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid),  kuseteede infektsioonid (sh püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sh koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*’i infektsioon),  bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid,  divertikuliit1 |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk, välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline vähk ja lamerakk-kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  organite soliidtuumorid (sh rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1 |
| Teadmata | Hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom1,  merkelirakk-kartsinoom (naha neuroendokriinne kartsinoom)1,  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sh neutropeenia ja agranulotsütoos),  aneemia |
| Sage | Leukotsütoos,  trombotsütopeenia |
| Aeg-ajalt | Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur |
| Harv | Pantsütopeenia |
| Immuunsüsteemi häired\* | Sage | Ülitundlikkus,  allergiad (sh hooajaline allergia) |
| Aeg-ajalt | Sarkoidoos1,  vaskuliit |
| Harv | Anafülaksia1 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage | Lipiidide sisalduse suurenemine |
| Sage | Hüpokaleemia,  kusihappesisalduse suurenemine,  ebatavaline vere naatriumisisaldus,  hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Tuju kõikumised (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne atakk1,  treemor,  neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom)1 |
| Silma kahjustused | Sage | Nägemiskahjustus,  konjunktiviit,  blefariit,  silmade turse |
| Aeg-ajalt | Diploopia |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Sage | Peapööritus |
| Aeg-ajalt | Kurtus,  tinnitus |
| Südame häired\* | Sage | Tahhükardia |
| Aeg-ajalt | Müokardiinfarkt1,  arütmia,  südame paispuudulikkus |
| Harv | Südameseiskus |
| Vaskulaarsed häired | Sage | Hüpertensioon,  õhetus,  hematoom |
| Aeg-ajalt | Aordianeurüsm,  arterite sulgus,  tromboflebiit |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired\* | Sage | Astma,  düspnoe,  köha |
| Aeg-ajalt | Kopsuemboolia1,  interstitsiaalne kopsuhaigus,  krooniline obstruktiivne kopsuhaigus,  pneumoniit,  pleuraefusioon1 |
| Harv | Kopsufibroos1 |
| Seedetrakti häired | Väga sage | Kõhuvalu,  iiveldus ja oksendamine |
| Sage | Seedetrakti verejooks,  düspepsia,  gastroösofageaalne reflukshaigus,  Sjögreni sündroom |
| Aeg-ajalt | Pankreatiit,  düsfaagia,  näo turse |
| Harv | Soolemulgustus1 |
| Maksa ja sapiteede häired\* | Väga sage | Maksaensüümide suurenenud aktiivsus |
| Aeg-ajalt | Koletsüstiit ja kolelitiaas,  maksa steatoos,  suurenenud bilirubiinisisaldus |
| Harv | Hepatiit,  B‑hepatiidi reaktivatsioon1,  autoimmuunhepatiit1 |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või uus avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1,  urtikaaria,  verevalumid (sh purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1,  sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Multiformne erüteem1,  Stevensi‑Johnsoni sündroom1,  angioneurootiline turse1,  kutaanne vaskuliit1,  lihhenoidne nahareaktsioon1 |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1 |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihase-skeletivalu |
| Sage | Lihasespasmid (sh kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupusetaoline sündroom1 |
| Neerude ja kuseteede häired | Sage | Neerupuudulikkus,  hematuuria |
| Aeg-ajalt | Noktuuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Aeg-ajalt | Erektsioonihäired |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid\* | Väga sage | Süstekoha reaktsioon (sh süstekoha punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1 |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sh aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  autoantikehade analüüsi positiivne tulemus (sh kaksikahelalise DNA vastane antikeha),  laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2 |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Haavade aeglasem paranemine |
| \* lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8  \*\* sh avatud jätku-uuringud  1 sealhulgas spontaansed teated  2 Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4…6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätkuuuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1…2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega. | | |

Mädane hidradeniit

Mädase hidradeniidiga patsientide puhul, kes said ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Uveiit

Uveiidiga patsientide puhul, kes said ravi adalimumabiga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (erüteem ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest võrreldes 7,2%‑ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravimi kasutamist katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimiga ravitud patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Adalimumabi kontrollitud ja avatud uuringutes täiskasvanutel ja lastel on teatatud tõsistest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaalsed) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad tähendada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel adalimumabiga tehtud uuringutes ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Haavandilise koliidiga lastel adalimumabiga tehtud uuringutes ei täheldatud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Adalimumabiga tehtud uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete, täiskasvanutel tehtud uuringute kontrollitud osades kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom ja mittemelanoomne nahavähk) 5291 adalimumabiga ravitud patsiendi hulgas sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendi hulgas (ravi mediaankestus oli adalimumabiga ravitud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta. Nendest nahavähkidest esines lamerakk-kartsinoome adalimumabiga ravitud patsientidel sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku‑uuringutest, mille mediaankestus on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid ja mittemelanoomsed nahavähid) täheldatud esinemissagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide täheldatud esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide täheldatud esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi juhtudest (vt lõik 4.4).

*Autoantikehad*

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel need antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, tekkisid kahel patsiendil luupusetaolise sündroomi uuele avaldumisele viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi lõpetamist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa- ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed*

Adalimumabiga tehtud kontrollitud III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrolliperioodi kestus oli vahemikus 4…104 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ravitud ja 1,6% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4…17‑aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastel patsientidel esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT‑i aktiivsuse suurenemine esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2…< 4‑aastastel patsientidel ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4…52 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud ja 0,9% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi uuringutes Crohni tõvega lastel, mille käigus hinnati kuni 52 nädala jooksul kehakaalu järgi kohandatud induktsioonravi ning sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud säilitusannuse kahe režiimi efektiivsust ja ohutust, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12…24 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud ja 1,8% kontrollrühma patsientidest.

ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabiga tehtud III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

Adalimumabiga tehtud kontrollitud uuringutes (algannus 0‑nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal nädalal alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, mille kontrolliperiood kestis 12…16 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3% adalimumabiga ravitud ja 0,6% kontrollrühma patsientidel.

Adalimumabiga tehtud kontrollitud uuringutes (algannus 80 mg 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute mediaankestus oli vastavalt 166,5 päeva (adalimumabiga ravitud patsiendid) ja 105,0 päeva (kontrollrühma patsiendid), esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes haavandilise koliidiga lastel (N = 93), mille käigus hinnati säilitusannuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) efektiivsust ja ohutust igal teisel nädalal (N = 31) ning säilitusannuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) efektiivsust ja ohutust igal nädalal (N = 32), sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal (N = 63) või induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebot 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal (N = 30), esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,1% (1/93) patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes suurenenud ALAT‑i aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli suurenemine mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelneda maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6‑merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati adalimumabi ja asatiopriini/6‑merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloomuliste ja raskete infektsioossete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg, mis on ligikaudu 15 kordne soovitatav annus.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF‑alfa) inhibiitorid. ATC‑kood: L04AB04

Amsparity on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu/>.

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF‑iga ja neutraliseerib TNF‑i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle interaktsiooni TNF‑i p55 ja p75 rakupinna retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM‑1, VCAM‑1 ja ICAM‑1: IC50 = 0,1…0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast adalimumabiga ravi ägeda faasi põletikunäitajate (C‑reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL‑6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavate, kudede remodelleerumist põhjustavate maatriksi metalloproteinaaside (MMP‑1 ja MMP‑3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV sisalduse kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNFalfa taseme märkimisväärset langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Reumatoidartriit täiskasvanutel*

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi hinnatud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas põhjaliku kontrolliga uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5…25 mg (metotreksaadi talumatuse korral 10 mg) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10…25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi subkutaanse süstena, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli olnud ebapiisav ravivastus metotreksaadi annustele 12,5…25 mg või kes ei talunud metotreksaadi annust 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimesele rühmale süstiti platseebot igal nädalal 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku‑uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla varem mitte saanud ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. See hõlmab ravi metotreksaadi, leflunomiidi, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiini ja/või kullasooladega. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 mõõduka kuni raske aktiivse varajase reumatoidartriidiga (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud) täiskasvanud patsienti, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoteraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimest 104 nädalat kaasati 497 patsienti avatud jätku‑uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmane tulemusnäitaja nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 50 ravivastuse 52. nädalal. RA uuringute III ja V täiendav esmane tulemusnäitaja oli haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenileiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringu III esmane tulemusnäitaja oli ka muutus elukvaliteedis.

ACR‑i ravivastus

Nende adalimumabiga ravitud patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse, oli RA uuringutes I, II ja III samasugune. Tabelis 8 on esitatud 40 mg annuse igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 8. ACR‑i ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)**

| **Ravivastus** | **RA uuring Ia\*\*** | | **RA uuring IIa\*\*** | | **RA uuring IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Platseebo/ MTXc**  **n = 60** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **Platseebo**  **n = 110** | **Adalimumabb**  **n = 113** | **Platseebo/ MTXc**  **n = 200** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 4,5% | 23,2% |
| a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ning RA uuring III 24. ja 52. nädalal  b 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal  c MTX = metotreksaat  \*\* p < 0,01; adalimumab *versus* platseebo | | | | | | |

RA uuringutes I…IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR‑i ravivastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. RA uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamus ACR‑i ravivastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 5 aasta jooksul. Nendest saavutasid 86 patsienti (75,4%) ACR 20 ravivastuse, 72 patsienti (63,2%) ACR 50 ravivastuse ja 41 patsienti (36%) ACR 70 ravivastuse. 81 patsienti 207‑st jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 64 patsienti (79,0%) ACR 20 ravivastuse, 56 patsienti (69,1%) ACR 50 ravivastuse ja 43 patsienti (53,1%) ACR 70 ravivastuse.

RA uuringus IV oli adalimumabi koos tavaraviga saanud patsientide ACR 20 ravivastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

RA uuringutes I…IV saavutasid adalimumabiga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 ravivastused juba 1…2 nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis tehti varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR‑i ravivastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud ravivastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

**Tabel 9. ACR‑i ravivastused RA uuringus V (patsientide protsent)**

| **Ravivastus** | **MTX**  **n = 257** | **Adalimumab**  **n = 274** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| 104. nädal | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| 104. nädal | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| 104. nädal | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR‑i ravivastuse määrad kuni 10 aasta jooksul tehtud järelkontrollimisel. 170 patsienti 542‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 154 patsienti (90,6%) ACR 20 ravivastuse, 127 patsienti (74,7%) ACR 50 ravivastuse ja 102 patsienti (60,0%) ACR 70 ravivastuse.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 (CRV) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said metotreksaadi monoteraapiat ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoteraapiat. Adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui ka statistiliste näitajate poolest parem metotreksaadi (p < 0,00) ja adalimumabi monoteraapiast (p < 0,001), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Ravivastus kahes monoteraapia ravirühmas oli sarnane (p = 0,447). 342 uuritavast, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoteraapiat või adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 uuritavat ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, milles oli adalimumabiga ravitud patsientidel keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris *(Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentides, erosiooni astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaati saavatel patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 10).

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal patsientidel 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

**Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo/**  **MTXa** | **Adalimumab/MTX 40 mg igal teisel nädalal** | **Platseebo/MTX – adalimumab/MTX (95% usaldusvahemikb)** | **p‑väärtus** |
| Sharpi koguskoor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Erosiooni aste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSN‑id skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaat  b metotreksaadi ja adalimumabiga saavutatud skooride muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik  c põhineb astaktestil  d liigesepilu kitsenemine | | | | |

RA uuringus V hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (vt tabel 11).

**Tabel 11. Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MTX**  **n = 257**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab**  **n = 274**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268**  **(95% usaldus-vahemik)** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| Sharpi koguskoor | 5,7 (4,2...7,3) | 3,0 (1,7…4,3) | 1,3 (0,5…2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erosiooni aste | 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‑i skoor | 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‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (modifitseeritud Sharpi koguskoori muutus ≤ 0,5 võrreldes algväärtusega) patsientide osakaal märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%) võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ja adalimumabi monoteraapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, p < 0,002 ja 44,5%, p < 0,001).

RA uuringu V avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharpi koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotreksaadi monoteraapiat, adalimumabi monoteraapiat ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

*Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon*

Neljas algupärases, adekvaatses ja põhjalikult kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist uuringueelsest kuni 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF‑36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary* (PCS) *scores*) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III säilis enamikul uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, paranemine avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

RA uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF‑36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist (p < 0,001) adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi korral võrrelduna metotreksaadi monoteraapiaga ja adalimumabi monoteraapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Naastuline psoriaas täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (BSA haaratus ≥ 10% ja PASI ≥ 12 või ≥ 10), kes sobisid randomiseeritud topeltpimedates uuringutes saama kas süsteemset ravi või valgusravi. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või valgusravi. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kes sobisid randomiseeritud topeltpimedas uuringus saama süsteemset ravi (psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme raviperioodi ajal. Perioodis A manustati patsientidele kas platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16‑nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), perioodis B ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ja kes olid A‑tsüklis algselt randomiseeritud saama ravi toimeainega, randomiseeriti uuesti C‑tsüklis saama kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebot veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne PGA hinnang oli vahemikus mõõdukas (53% uuritavatest) kuni raske (41%) kuni väga raske (6%).

Psoriaasi uuringus II (CHAMPION) võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas platseebot, MTX‑i algannusega 7,5 mg ja seejärel kuni 12. nädalani suurenevate annustega maksimaalse annuseni 25 mg või adalimumabi algannusega 80 mg ja seejärel annusega 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava ravi kohta adalimumabi ja MTX‑iga. MTX‑i saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse PASI ≥ 50, ravimi annuseid enam edaspidi ei suurendatud. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 19,7 ja ravieelne PGA hinnang oli vahemikus kerge (< 1%) kuni mõõdukas (48%) kuni raske (46%) kuni väga raske (6%).

Kõigis II faasi ja III faasi psoriaasi uuringutes osalenud patsiendid kvalifitseerusid avatud jätku-uuringusse, milles adalimumabi manustati veel vähemalt 108 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II oli esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalal ravivastuse PASI 75 ravieelsega võrreldes (vt tabelid 12 ja 13).

**Tabel 12. Psoriaasi uuring I (REVEAL) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: puhas/minimaalne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal on arvutatud kaalutud keskmisena  b p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo | | |

**Tabel 13. Psoriaasi uuring II (CHAMPION) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **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:  puhas/minimaalne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a, b |
| a p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo  b p < 0,001; adalimumab *vs.* metotreksaat  c p < 0,01; adalimumab *vs.* platseebo  d p < 0,05; adalimumab *vs.* metotreksaat | | | |

Psoriaasi uuringus I esines piisava ravivastuse kadumine (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli < PASI 50 ravivastus võrreldes ravieelse skooriga koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti uuesti platseeborühma, võrreldes 5% patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus piisav ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutas 38% (25/66) ja 55% (36/66) uuesti PASI 75 ravivastuse vastavalt 12 ja 24 nädalat pärast uuesti ravi alustamist.

233 patsienti, kellel oli PASI 75 ravivastus 16. nädalal ja 33. nädalal, said psoriaasi uuringus I jätkuvat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabi kasutamist avatud jätku-uuringus. Pärast 108‑nädalast täiendavat ravi avatud uuringus (kokku 160 nädalat) saavutasid PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 74,7% ja 59,0% neist patsientidest. Analüüsis, milles kõiki patsiente, kes langesid uuringust välja kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu või kelle annus suurenes, käsitleti kui puuduva ravivastusega uuritavaid, saavutas pärast 108 lisanädalat kestnud ravi avatud jätku-uuringus (kokku 160 nädalat) PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 69,6% ja 55,7% neist patsientidest.

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osales ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, mediaanaeg retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (PGA hinnang halvenes ja oli mõõdukas või halvem). Ühelgi neist patsientidest ei tekkinud ravivabal perioodil haiguse ägenemist. 76,5%‑l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli pärast 16‑nädalast kordusravi PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, olenemata sellest, kas neil ravikatkestuse perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravikatkestuse perioodil esines/ei esinenud haiguse retsidiiv). Kordusravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

Võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX‑iga (uuring II) täheldati ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) skoori olulist paranemist 16. nädalal. Uuringus I olid ka küsimustiku SF‑36 füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientidel annust 40 mg‑lt igal teisel nädalal 40 mg‑ni igal nädalal, kuna nende PASI ravivastus jäi alla 50%, saavutas PASI 75 ravivastuse 12. ja 24. ravinädalal vastavalt 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest.

Psoriaasi uuringus III (REACH) võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade puhul PGA hinnangu „puhas“ või peaaegu „puhas“ võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 217 mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said 26 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot; sellele järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hinnati muu hulgas modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksi (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnanguga sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA‑F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksiga (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 14). Adalimumabiga täheldati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

**Tabel 14. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal**

| **Tulemusnäitaja** | **16. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **26. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **52. nädal**  **Avatud** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus | –7,8 | –44,2a | –11,5 | –56,2a | –72,2 |
| a p < 0,001 adalimumab *vs.* platseebo | | | | | |

Adalimumabiga ravitud patsientidel ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Mädane hidradeniit täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt 3‑kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või ebapiisav ravivastus. Uuringutes HS‑I ja HS‑II osalenud patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

Uuringus HS‑I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0‑nädalal platseebot või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi 4…11 nädalal igal nädalal 40 mg. Uuringu ajal ei olnud lubatud samaaegne antibiootikumide kasutamine. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12.–35. nädalal). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodis B saama adalimumabi 40 mg igal nädalal.

Uuringus HS‑II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0‑nädalal platseebot või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi 4…11 nädalal igal nädalal 40 mg. 19,3% patsientidest jätkasid uuringu ajal suukaudset antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodis B saama platseebot.

Uuringutes HS‑I ja HS‑II osalenud patsiendid said osaleda avatud jätku-uuringus, milles manustati 40 mg adalimumabi igal nädalal. Keskmine ekspositsioon kogu adalimumabi populatsioonis oli 762 päeva. Kõigis kolmes uuringus kasutasid patsiendid igapäevaselt paikset antiseptilist ainet.

*Kliiniline ravivastus*

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside ja eritisega fistulite süvenemise vältimist hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku abil (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]: abstsesside ja põletikuliste sõlmede üldarvu vähemalt 50% vähenemine ilma abstsesside arvu ja eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes uuringueelsega). HS‑iga seotud nahavalu vähenemist hinnati numbrilise hinnanguskaala abil patsientidel, kellel oli uuringus osalemise alustamisel 11‑punktilisel skaalal algskoor 3 või enam.

12. ravinädalal saavutas oluliselt suurem osa adalimumabiga ravitud patsiente HiSCR‑i võrreldes platseeboga. Uuringus HS‑II ilmnes 12. ravinädalal oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline HS‑iga seotud nahavalu vähenemine (vt tabel 15). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

**Tabel 15. Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal uuringutes HS‑I ja HS‑II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Uuring HS‑I** | | **Uuring HS‑II** | |
|  | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** |
| Mädase hidradeniidi  kliiniline ravivastus (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| Nahavalu ≥ 30% vähenemineb | 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 adalimumab *versus* platseebo  a Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas.  b Patsientide hulgas, kelle HS‑iga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes numbrilisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu. | | | | |

Ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal vähendas oluliselt abstsesside ja eritisega fistulite süvenemise riski. Uuringutes HS‑I ja HS‑II ilmnes esimese 12 ravinädala jooksul platseeborühmas abstsesside (vastavalt 23,0% *vs.* 11,4%) ja eritisega fistulite (vastavalt 30,0% *vs.* 13,9%) süvenemine ligikaudu kaks korda suuremal osal patsientidest kui adalimumabi rühmas.

Võrreldes platseeboga saavutati 12. ravinädalal järgmiste näitajate suurem paranemine võrreldes uuringueelsetega: nahaspetsiifiline tervisega seotud elukvaliteet, mida mõõdeti dermatoloogia elukvaliteedi indeksi põhjal (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; uuringutes HS‑I ja HS‑II), patsiendi üldine rahulolu medikamentoosse raviga, mida mõõdeti raviga (ravimiga) rahulolu küsimustiku abil (*Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*, TSQM; uuringutes HS‑I ja HS‑II), ning füüsiline tervis, mida mõõdeti küsimustiku SF‑36 füüsiliste komponentide koondskoori põhjal (uuringus HS‑I).

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus adalimumabiga ravile annuses 40 mg igal nädalal, oli HiSCR‑i määr 36. nädalal suurem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga, kui patsientidel, kellel vähendati manustamissagedust igale teisele nädalale või kellel ravi katkestati (vt tabel 16).

**Tabel 16. Patsientide hulka, kes saavutasid HiSCR‑ib 24. ja 36. ravinädalal pärast adalimumabi iganädalase ravi muutmist 12. nädalal**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo**  **(ravi katkestatud)**  **N = 73** | **Adalimumab 40 mg**  **igal teisel nädalal**  **N = 70** | **Adalimumab 40 mg**  **igal nädalal**  **N = 70** |
| 24. nädal | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| 36. nädal | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |
| a Patsiendid, kellel esines pärast 12 ravinädalat vähemalt osaline ravivastus adalimumabiga ravile annuses 40 mg igal nädalal.  b Patsiendid, kes vastasid uuringuplaani kriteeriumitele ravivastuse kadumise või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravivastuse mittesaavutanud. | | | |

Patsientide hulgas, kellel esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt iganädalast ravi adalimumabiga, oli HiSCR‑i määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikema kestusega ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal kokku 96 nädala jooksul ei toonud kaasa mingeid uusi ohutusalaseid leide.

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS‑I ja HS‑II ravi adalimumabiga 12. nädalal katkestati, taastus HiSCR‑i määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast adalimumabravi taasalustamist annuses 40 mg igal nädalal (56,0%).

*Crohni tõbi täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn’s Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise remissiooni induktsiooni (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF‑i antagoniste varem mitte saanud patsienti ühte neljast ravirühmast: platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi, saama kas 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise remissiooni säilitamist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravi käigus 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise ravivastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks kliinilist ravivastust ei olnud. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud remissiooni induktsioon ja ravivastuse määrad on esitatud tabelis 17.

**Tabel 17. Kliinilise remissiooni induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)**

|  | **CD uuring I: infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabi varem kasutanud patsiendid** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo**  **N = 74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **Platseebo**  **N = 166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| 4. nädal |  |  |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Kõik p‑väärtused on adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisilised võrdlused.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Sarnaseid paranemise määrasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem 160/80 mg rühmas.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud muud TNF‑i antagonisti. Remissiooni ja ravivastuse määrade säilimine on esitatud tabelis 18. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF‑i antagonistidega.

Võrreldes platseeboga oli adalimumabiga ravides haigusega seotud hospitaliseerimiste ja operatsioonide hulk 56. nädalal statistiliselt oluliselt väiksem.

**Tabel 18. Kliinilise remissiooni ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)**

|  | **Platseebo** | **40 mg adalimumabi**  **igal teisel nädalal** | **40 mg adalimumabi**  **igal nädalal** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **56. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  \*\* p < 0,02; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  a Nendest, kes said ravi alguses kortikosteroide | | | |

Neist patsientidest, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saanud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks võrreldes 30% platseeborühma patsientidest. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu säilitusravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi jätkamine kauem kui 12 nädalat ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

117/276 patsiendil CD uuringust I ja 272/777 patsiendil CD uuringutest II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta jooksul. Vastavalt 88 ja 189 patsiendil säilis kliiniline remissioon. Kliiniline ravivastus (CR‑100) säilis vastavalt 102 ja 233 patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutati 4. nädalal haigusspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) koguskoori statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga neil patsientidel, kes olid randomiseeritud saama kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, milles adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Uveiit täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (UV I ja II). Patsientidele manustati platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10…60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid uuringu alguses haiguse kontrolli all hoidmiseks pikaajalist kortikosteroidravi (suukaudset prednisooni 10…35 mg ööpäevas). Patsiendid läbisid seejärel annuse kohustusliku järkjärgulise vähendamise kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 19. nädalal.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumist määratleti kui mitmekomponendilist tulemusnäitajat, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Patsiendid, kes lõpetasid uuringud UV I ja UV II said registreeruda kontrollita pikaajalisse jätku-uuringusse, mille esialgne planeeritud kestus oli 78 nädalat. Patsientidel lubati jätkata uuringuravimi kasutamist pärast 78. nädalat, kuni neil oli juurdepääs adalimumabile.

*Kliiniline ravivastus*

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 19). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 1).

**Tabel 19. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüs**  **Ravi** | **N** | **Ebaõnnestumine**  **N (%)** | **Mediaanaeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HRa CI 95%** | ***P* väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Märkus. ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) loeti episoodiks. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.  a HR adalimumabi *vs.* platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.  b 2‑poolne *P*‑väärtus logaritmilisest astaktestist.  c NE = ei saa hinnata. Episoode esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest. | | | | | | |

**Joonis 1. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II)**

**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**



Uuring UV I

**AEG (KUUDES)**

Adalimumab

Platseebo

Ravi



Adalimumab

Platseebo

Ravi

Uuring UV II

**AEG (KUUDES)**

**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**

Märkus. P# = platseebo (episoodide arv / ohustatute arv); A# = adalimumab (episoodide arv / ohustatute arv).

Uuringus UV I täheldati ravi ebaõnnestumise iga komponendi puhul statistiliselt olulisi erinevusi adalimumabi kasuks võrreldes platseeboga. Uuringus UV II täheldati statistiliselt olulisi erinevusi ainult nägemisteravuse puhul, kuid teised komponendid olid arvuliselt adalimumabi kasuks.

Uuringute UV I ja UV II kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 uuritavast peeti 60 uuritavat mittesobivateks (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning jäeti efektiivsuse põhianalüüsist välja. Allesjäänud 363 patsiendist läbisid 269 hinnatavat patsienti 78‑nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) ja said samaaegset ravi steroididega annuses ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

*Elukvaliteet*

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise kohta, kasutades küsimustikku NEI VFQ 25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt olulise keskmise erinevusega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

Ravi ajal adalimumabiga võivad tekkida adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumist seostatakse adalimumabi kiirenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes uuringus (pJIA I ja II) aktiivse polüartikulaarse või polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle puhul JIA alguse tüüp oli varieeruv (kõige sagedamini oli tegemist reumatoidfaktor-negatiivse või -positiivse polüartriidi ja edasiarenenud oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4…17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead-in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX‑iga (metotreksaadiga) ravitavad või MTX‑iga mitteravitavad. MTX‑iga mitteravitavate rühma patsiendid kas ei olnud varem üldse saanud ravi MTX‑iga või olid lõpetanud ravi MTX‑iga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) ja/või prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 20.

**Tabel 20. Patsientide vanuseline jaotus ja adalimumabi saadud annus OL LI faasis**

| **Vanuserühm** | **Patsientide arv uuringu alguses**  **n (%)** | **Väikseim, mediaanne ja suurim annus** |
| --- | --- | --- |
| 4…7 aastat | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8…12 aastat | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13…17 aastat | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste ACR‑i 6 põhikriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest ≥ 30%, ≥ 2 aktiivse artriidiga liigest ja 6 kriteeriumist mitte enam kui 1 paranemine > 30%. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 21. Laste ACR 30 ravivastused JIA uuringus**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rühm** | **MTX** | | **Ilma MTX‑ita** | |
| **Faas** |  | |  | |
| OL LI 16 nädalat |  | |  | |
| Laste ACR 30 ravivastus (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Efektiivsuse tulemusnäitajad | | | | |
| Topeltpime faas 32 nädalat | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Platseebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Platseebo  (N = 28) |
| Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuksa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Mediaanaeg haiguse ägenemiseni | > 32 nädalat | 20 nädalat | > 32 nädalat | 14 nädalat |

a Laste ACR 30/50/70 ravivastused 48. nädalal on oluliselt suuremad kui platseeboga ravitud patsientidel.

b p = 0,015

c p = 0,031

Nende hulgast, kellel ilmnes ravivastus 16. nädalal (n = 144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 ravivastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanuserühma 4...12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanuserühma 13...17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldised ravivastused olid valdavalt paremad ning antikehad tekkisid väiksemal hulgal patsientidel, kui neid raviti adalimumabi ja MTX‑i kombinatsiooniga võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX‑iga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX‑i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2...< 4 aastat või 4‑aastased ja vanemad kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX‑i, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA‑sid.

Laste ACR 30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR 50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3%/61,3%/38,7% ja 83,3%/73,3%/36,7%. 24. nädalal ravile allunud (laste ACR 30) patsientidest (n = 27 patsienti 30‑st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu selle aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 nädalat või kauem.

*Entesiidiga seotud artriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid randomiseeriti saama 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädalat adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg. Esmane tulemusnäitaja oli aktiivse artriidi nähtudega (turse, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon, või liigesed, mille liikuvus oli piiratud pluss valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26 uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31‑st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiseste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

*Naastuline psoriaas lastel*

Adalimumabi efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 114 vähemalt 4‑aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Physician’s Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus > 20% või BSA haaratus > 10%, kui lesioonid on väga paksud, või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

Patsientidele manustati adalimumabi annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1…0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX‑i.

**Tabel 22. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsuse tulemused 16. nädalal**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: puhas/minimaalnec | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotreksaat  b p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX  c p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX | | |

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ravivastuse ja kellel oli PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning neid jälgiti haiguse üle kontrolli kadumise suhtes (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat, ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltpimedal perioodil: PASI 75 ravivastus 78,9% (15 uuritaval 19‑st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10 uuritaval 19‑st).

PASI 75 ja PGA („puhas“ või „minimaalne“) ravivastused säilisid uuringu avatud faasis veel kuni 52 nädala jooksul ilma uute ohutusalaste leidudeta.

*Mädane hidradeniit noorukitel*

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabiga kliinilisi uuringuid tehtud. Adalimumabi efektiivsuse prognoosimisel mädase hidradeniidiga noorukite ravis on lähtutud mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel demonstreeritud efektiivsusest ja ekspositsiooni-ravivastuse suhtest ning tõenäosusest, et haiguse kulg, patofüsioloogia ja ravimi toimed on ekspositsiooni samade väärtuste puhul põhiliselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mädase hidradeniidiga noorukitele soovitatava adalimumabi annuse ohutus põhineb adalimumabi teiste näidustuste korral täheldatud ohutusprofiilil nii täiskasvanutele kui ka lastele sarnaste või sagedamini manustatavate annuste puhul (vt lõik 5.2).

*Crohni tõbi lastel*

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 lapsel vanusevahemikus 6...17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratletud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn’s Disease Activity Index*, PCDAI) skoor > 30. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve tavaravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või isikud, kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuritavad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehakaalul: 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuritavatel kehakaaluga ≥ 40 kg ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehakaaluga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1 : 1 vahekorras saama ravi nende kehakaalu järgi kas väikse annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on esitatud tabelis 23.

**Tabel 23. Säilitusskeem**

| **Patsiendi kehakaal** | **Väike annus** | **Standardannus** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg igal teisel nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | 20 mg igal teisel nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise remissiooni ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algväärtusega) määrad on esitatud tabelis 24. Kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamise määrad on toodud tabelis 25.

**Tabel 24. Laste CD uuring – PCDAI kliiniline remissioon ja ravivastus**

|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p‑väärtus\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus. | | | |

**Tabel 25. Laste CD uuring – kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamine ja fistulite remissioon**

|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p‑väärtus1** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kortikosteroididega ravi katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatoritega ravi katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite remissioon3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. nädal | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. nädal | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus.  2 Ravi immunosupressantidega võis katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringuarsti äranägemisel, kui uuritav vastas kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.  3 Määratud kui kõigi nende fistulite sulgumine, mis lekkisid ravi alguses vähemalt kahel järjestikusel visiidil pärast ravi algust. | | | |

Statistiliselt olulist kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

Statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes ravi algusega täheldati mõlemas ravirühmas ka elukvaliteedi parameetrite osas (sh IMPACT III).

Sada patsienti (n = 100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50 uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0% (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

*Haavandiline koliit lastel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus 93 mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga lapsel vanuses 5…17 aastat (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3 punkti, mis oli kinnitatud endoskoopia tulemuste keskse hindamisega), kes ei saavutanud tavaraviga piisavat ravivastust või kellel esines selle ravi suhtes talumatus. Ligikaudu 16% uuringus osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF‑i vastasele ravile. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamisel kortikosteroide, lubati pärast 4. nädalat kortikosteroididega ravi vähendada.

Uuringu induktsiooniperioodil randomiseeriti 77 patsienti vahekorras 3 : 2 saama topeltpimedat ravi adalimumabi induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal või induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseeboga 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal. Mõlemad rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Pärast uuringu ülesehituse muutmist said ülejäänud 16 patsienti, kes kaasati induktsiooniperioodil, 0- ja 1. nädalal avatud ravi adalimumabi induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 2. nädalal 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg).

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus Mayo osalise skoori järgi (*Partial Mayo Score*, PMS; määratletud kui PMS‑i vähenemine ≥ 2 punkti ja ≥ 30% võrreldes algväärtusega), saama võrdselt kas topeltpimedat säilitusravi adalimumabi annusega 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal või säilitusannust 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringu ülesehituse muutmist randomiseeriti 12 täiendavat patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus PMS‑i järgi, saama platseebot, kuid neid ei kaasatud efektiivsuse kinnitavasse analüüsi.

Haiguse ägenemine määratleti kui PMS‑i suurenemine vähemalt 3 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 0…2), vähemalt 2 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 3…4) või vähemalt 1 punkt (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 5…6).

Patsiendid, kes vastasid 12. nädalal või hiljem haiguse ägenemise kriteeriumidele, randomiseeriti saama taasinduktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) või 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) ja jätkasid hiljem ravi nende vastava säilitusannuse raviskeemi järgi.

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline remissioon PMS‑i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, sh ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline remissioon FMS‑i järgi (*Full Mayo Score*, täielik Mayo skoor) (määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 52. nädalal patsientidel, kellel saavutati 8. nädalal PMS‑i järgi kliiniline ravivastus.

Kliinilise remissiooni osakaal 8. nädalal PMS‑i järgi iga adalimumabi topeltpimeda induktsioonravi rühma patsientidel on esitatud tabelis 26.

**Tabel 26. Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal / platseebo 1. nädalal**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal ja 1. nädalal**  **N** **=** **47** |
| Kliiniline remissioon | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Ei hõlma adalimumabi avatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  1. märkus: mõlemad induktsioonravi rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal väärtused puudusid, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks. | | |

52. nädalal hinnati patsientidel, kes said topeltpimedas rühmas adalimumabi säilitusannuse maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg), 8. nädalal ravile reageerinute hulgas kliinilist remissiooni FMS‑i järgi, 8. nädalal ravile reageerinute hulgas kliinilist ravivastust FMS‑i järgi (määratletud kui Mayo skoori vähenemine ≥ 3 punkti ja ≥ 30% võrreldes algväärtusega), 8. nädalal ravile reageerinute hulgas limaskestade paranemist (määratletud kui Mayo endoskoopia alamskoor ≤ 1), 8. nädalal ravile mittereageerinute hulgas kliinilist remissiooni FMS‑i järgi ja 8. nädalal ravile reageerinute hulgas ilma kortikosteroidideta FMS-i järgi remissiooni saavutanud uuritavate osakaalu (tabel 27).

**Tabel 27. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal**

|  | **Adalimumaba**  **maksimaalselt 40** **mg igal teisel nädalal**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **maksimaalselt 40** **mg igal nädalal**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Kliiniline ravivastus PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Limaskestade paranemine PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile mittereageerinute hulgas | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Kortikosteroidideta saavutatud remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgasc | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal

b Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

c Patsientide puhul, kes said uuringu alguses samaaegselt kortikosteroide

Märkus: patsiendid, kellel 52. nädalal väärtused puudusid või kes randomiseeriti saama kas taasinduktsioon- või säilitusravi, loeti 52. nädala tulemusnäitajate puhul ravile mittereageerinuteks.

Täiendavad uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliiniline ravivastus laste haavandilise koliidi aktiivsuse skoori indeksi järgi (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (määratletud kui PUCAI vähenemine ≥ 20 punkti võrreldes algväärtusega) ja kliiniline remissioon PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. nädalal ja 52. nädalal (tabel 28).

**Tabel 28. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **8. nädal** | |
| **Adalimumaba**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal / platseebo 1. nädalal**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal ja 1. nädalal**  **N** **=** **47** |
| Kliiniline remissioon PUCAI järgi | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi | 15/30 (50,0%) | 32/47 (68,1%) |
|  | **52. nädal** | |
| **Adalimumabd**  **maksimaalselt 40** **mg igal teisel nädalal**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **maksimaalselt 40** **mg igal nädalal**  **N** **=** **31** |
| Kliiniline remissioon PUCAI järgi PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

c Ei hõlma adalimumabi avatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal

e Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

1. märkus: mõlemad induktsioonravi rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).

2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal väärtused puudusid, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks.

3. märkus: patsientidel, kellel 52. nädalal väärtused puudusid või kes randomiseeriti saama taasinduktsioon- või säilitusravi, loeti 52. nädala tulemusnäitajate osas ravile mittereageerinuteks.

Adalimumabiga ravitud patsientidest, kes said säilitusperioodil taasinduktsioonravi, saavutas 2/6 (33%) FMS‑i järgi 52. nädalal kliinilise ravivastuse.

*Elukvaliteet*

Adalimumabiga ravitud rühmade puhul täheldati IMPACT III ja hooldaja hinnatud töövõime ja aktiivsuse vähenemise (*Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) skoorides kliiniliselt olulist paranemist võrreldes algväärtusega.

Adalimumabiga ravitud rühmades täheldati igal nädalal maksimaalse suure säilitusannuse 40 mg (0,6 mg/kg) manustanud uuritavatel kasvukiiruse kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega ja kehamassiindeksi kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega.

*Uveiit lastel*

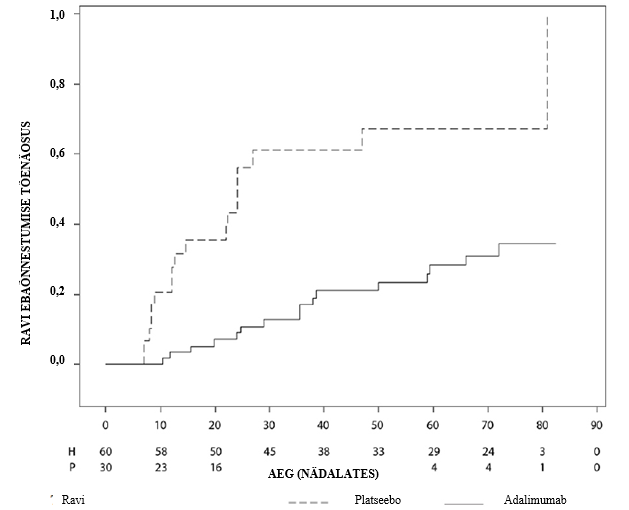
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA‑ga seostatud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2...< 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (patsiendid kehakaaluga < 30 kg) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

*Kliiniline ravivastus*

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 2, P < 0,0001 logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseebot saanud uuritavatel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuritavatel, sest ravi ebaõnnestus vähem kui pooltel nendest uuritavatest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Joonis 2. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus**



Märkus. P = platseebo (ohustatute arv); H = adalimumab (ohustatute arv).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Pärast 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (JIA) patsientidele vanuses 4...17 aastat oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48. nädal) seerumis 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2...< 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m2, oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon seerumis 6,0 ± 6,1 μg/ml (CV 101%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 7,9 ± 5,6 μg/ml (CV 71,2%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse annuse 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) manustamist entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastele patsientidele oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud 24. nädalal) seerumis 8,8 ± 6,6 μg/ml adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 11,8 ± 4,3 μg/ml adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast 0,8 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 7,4 ± 5,8 μg/ml (CV 79%).

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks mädase hidradeniidiga noorukitel kasutati populatsiooni farmakokineetika modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Soovitatav annus mädase hidradeniidiga noorukitele on 40 mg igal teisel nädalal. Kuna adalimumabi ekspositsiooni võib mõjutada keha suurus, võib suurema kehakaalu ja ebapiisava ravivastusega noorukitel suurendada annust täiskasvanutele soovitatava annuseni 40 mg igal nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsioonannus avatud uuringus olenevalt kehakaalust (piiriks oli 40 mg) 0‑nädalal ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 kg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1 : 1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või väikest annust (20/10 mg igal teisel nädalal) olenevalt kehakaalust. 4. nädalal saavutatud adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon seerumis oli 15,7 ± 6,6 μg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6 ± 6,1 μg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

Patsientidel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon 52. nädalal 9,5 ± 5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5 ± 2,2 μg/ml väikese annuse rühmas. Keskmine minimaalne kontsentratsioon püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kellel suurendati annustamissagedust režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (± SD) kontsentratsioon seerumis 52. nädalal 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg igal nädalal) ja 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg igal nädalal).

Pärast kehakaalupõhise annuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal haavandilise koliidiga lastele oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon seerumis 52. nädalal 5,01 ± 3,28 μg/ml. Patsientidel, kes said igal nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg), oli adalimumabi keskmine püsikontsentratsioon seerumis (± SD) 52. nädalal 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetika modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist seost plasmakontsentratsioonide ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest laste ACR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 μg/ml (95% CI: 1…6 μg/ml).

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõestati adalimumabi ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos kontsentratsiooni ja efektiivsuse puhul vastavalt PASI 75 ravivastusega ja PGA hinnanguga „puhas“ kuni „minimaalne“. PASI 75 ravivastused ja PGA hinnangud „puhas“ kuni „minimaalne“ sagenesid adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisel, mõlemad sarnase näiva EC50‑ga, mis oli ligikaudu 4,5 μg/ml (95% CI vastavalt 0,4…47,6 ja 1,9…10,5).

Täiskasvanud

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25…10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (ligikaudu 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11…15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5…6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31…96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegselt metotreksaati manustamata) ja 8…9 μg/ml (metotreksaadi samaaegse manustamise korral). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli ravimi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal (annuses 40 mg igal teisel nädalal) 5 μg/ml.

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0‑nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 7… 8 μg/ml teisel ja neljandal nädalal. Adalimumabi manustamisel annuses 40 mg igal nädalal oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon 12.–36. nädalal ligikaudu 8…10 μg/ml.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodi jooksul adalimumabi 80 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 40 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodi jooksul saavutatakse adalimumabi 160 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 80 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist minimaalset püsikontsentratsiooni ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel viis adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamisega 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmiste püsikontsentratsioon väärtuste 8…10 μg/ml saavutamiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli ja simulatsiooni põhjal leiti, et adalimumabi ekspositsioon ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, on võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, mädane hidradeniit noorukitel ja Crohni tõvega ning haavandilise koliidiga lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg).

Eritumine

Enam kui 1300 RA‑ga patsiendilt saadud andmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi näivat kiiremat kliirensit kehakaalu suurenemise korral. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega) sisaldus seerumis oli väiksem nendel patsientidel, kellel olid adalimumabivastased antikehad määratavad.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse / perinataalse arengu loomkatse on tehtud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9…17 makaaki rühmas), ning ei leitud mingeid tõendeid adalimumabist tingitud kahjulikku toime kohta loodetele. Adalimumabiga ei ole tehtud kartsinogeensusuuringuid ega fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse tavahindamist, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristreaktiivsus närilise TNF‑iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

L‑histidiin

L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Sahharoos

Edetaatdinaatriumdihüdraat

L‑metioniin

Polüsorbaat 80

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Amsparity viaali võib hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 30 päeva. Viaali tuleb hoida valguse eest kaitstult ning see tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud 30 päeva jooksul.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Amsparity 40 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas viaalis (I tüüpi klaas), mis on suletud kummist punnkorgi, alumiiniumkinniti ja plastmassist kattekorgiga.

1 pakend kahe karbiga, kumbki sisaldab:

1 viaal (0,8 ml steriilset lahust), 1 tühi steriilne süstal, 1 nõel, 1 viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2024

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Amsparity 40 mg süstelahus sisaldab 0,16 mg polüsorbaat 80 ühes 0,8 ml üheannuselises süstlis ja üheannuselises pen‑süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Läbipaistev värvitu kuni kergelt helepruun lahus.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Reumatoidartriit

Amsparity kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

* mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus haigust modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (sh metotreksaat) ei ole olnud piisav.
* raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

Amsparity’t võib monoteraapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui ravi jätkamine metotreksaadiga on sobimatu.

On tõestatud, et adalimumab vähendab liigesekahjustuse progressioonimäära (mõõdetakse röntgenileiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni, kui seda kasutatakse kombinatsioonis metotreksaadiga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit*

Amsparity kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Amsparity’t võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2‑aastastel patsientidel.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6‑aastastel ja vanematel patsientidel, kellel tavaraviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

*Anküloseeriv spondüliit (AS)*

Amsparity on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus tavaravile on olnud ebapiisav.

*AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Amsparity on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ei ole AS‑i radiograafilist leidu, kuid esinevad objektiivsed põletikuleiud (CRV sisalduse suurenemine ja/või MRT leid) ja kellel mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) ei saavutata piisavat ravivastust või kellel esineb talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

Amsparity on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kui ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav. Adalimumab on näidanud röntgenuuringutes sümmeetriliste polüartikulaarsete alamtüüpidega patsientidel perifeerse liigesekahjustuse süvenemist pidurdavat toimet (vt lõik 5.1) ja füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaas

Amsparity on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas ja kellel on näidustus süsteemseks raviks.

Naastuline psoriaas lastel

Amsparity on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel alates 4 aasta vanusest ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit

Amsparity on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi (*acne inversa*) raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kelle ravivastus süsteemsele mädase hidradeniidi tavaravile on ebapiisav (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Crohni tõbi

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga või kes ei talu selliseid ravikuure või kellele need on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Crohni tõbi lastel

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus tavaravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kes ei talu või kellel on vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6‑merkaptopuriinile või asatiopriinile on ebapiisav või kes ei talu selliseid ravikuure või kellele need on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Uveiit

Amsparity on näidustatud mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus kortikosteroididele on ebapiisav, kes vajavad kortikosteroidi annuse vähendamist või kellele kortikosteroidravi on sobimatu.

Haavandiline koliit lastel

Amsparity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks lastel (alates 6. eluaastast), kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja/või 6‑merkaptopuriinile (6‑MP) või asatiopriinile (*azathioprine*, AZA) on ebapiisav või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit lastel

Amsparity on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus tavaravile on ebapiisav, kes ei ole talunud tavaravi või kellele tavaravi ei sobi.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Amsparity’ga ravi peab alustama ja läbi viima eriarst, kellel on nende haiguste, mille puhul Amsparity on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Amsparity’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Amsparity’ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid endale Amsparity’t ise süstida, kui arst seda lubab, ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Amsparity’ga ravi ajal tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

*Reumatoidartriit*

Amsparity soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena. Amsparity’ga ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Amsparity’ga ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi: vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus Amsparity annusele 40 mg igal teisel nädalal väheneb, saada kasu adalimumabi annuse suurendamisest 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb kaaluda patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Manustamise katkestamine*

Võib tekkida vajadus manustamise katkestamiseks, nt enne operatsiooni või raske infektsiooni ilmnemisel. Olemasolevad andmed viitavad, et adalimumabiga ravi taasalustamisel pärast 70‑päevast või pikemat ravipausi on kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiili sarnane katkestamisele eelnenuga.

*Anküloseeriv spondüliit, AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit*

Amsparity soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb kaaluda patsiendil, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

*Psoriaas*

Amsparity soovitatav algannus täiskasvanutele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Pärast 16 nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus Amsparity annusele 40 mg igal teisel nädalal on ebapiisav, olla kasu annuse suurendamisest 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal. Pärast annuse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu/riski suhet ravi jätkamisel annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Kui annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal saavutatakse piisav ravivastus, võib annust taas vähendada 40 mg‑ni igal teisel nädalal.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Mädane hidradeniit*

Täiskasvanud mädase hidradeniidiga patsientidele on Amsparity soovitatav annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), seejärel kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval (manustatuna kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas). Amsparity’ga ravi ajal võib vajaduse korral jätkata antibiootikumide kasutamist. Amsparity’ga ravi ajal on soovitatav loputada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

Ravi jätkamist üle 12 nädala tuleb hoolega kaaluda patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul saavutanud paranemist.

Ravi katkestamise korral võib jätkata Amsparity annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1).

Pikaajalise ravi korral tuleb riski ja kasu perioodiliselt uuesti hinnata (vt lõik 5.1).

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Crohni tõbi*

Amsparity soovitatav induktsioonannusega raviskeem mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidele on 80 mg 0‑nädalal, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0‑nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel suurem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal subkutaanse süstina. Kui patsient on lõpetanud Amsparity kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid tekivad uuesti, võib Amsparity’t uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast rohkem kui 8 nädala möödumist eelmisest annusest on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada kliinilise praktika juhendite kohaselt.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse vähenemist Amsparity annusega 40 mg igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Haavandiline koliit*

Amsparity soovitatav induktsioonannusega raviskeem mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel on 160 mg 0‑nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas). Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal subkutaanse süstina.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada kliinilise praktika juhendite kohaselt.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse vähenemist Amsparity annusega 40 mg igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2…8 ravinädala jooksul. Amsparity’ga ravi ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Uveiit*

Amsparity soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Amsparity monoteraapiaga alustamise kogemus on vähene. Amsparity’ga ravi võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste mittebioloogiliste immunomoduleerivate ravimitega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada kliinilise praktika kohaselt, alustades kaks nädalat pärast Amsparity’ga ravi alustamist.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav kord aastas hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

*Neeru- ja/või maksakahjustus*

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)*

Amsparity soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 1. Amsparity annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 10 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel patsientidel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Entesiidiga seotud artriit*

Amsparity soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Amsparity’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Amsparity annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal |

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit*

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

*Naastuline psoriaas lastel*

Amsparity soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4...17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 3. Amsparity annus naastulise psoriaasiga lastel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg...< 30 kg | Algannus 20 mg, seejärel 20 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. |
| ≥ 30 kg | Algannus 40 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. |

Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui Amsparity’ga kordusravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 4‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Mädane hidradeniit noorukitel (alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg)*

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabi kliinilisi uuringuid tehtud. Nendele patsientidele ette nähtud adalimumabi annus on määratud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

Amsparity soovitatav subkutaanne süsteannus on 80 mg 0‑nädalal, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast.

Noorukitel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust Amsparity 40 mg manustamisel igal teisel nädalal, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Amsparity’ga ravi ajal võib vajaduse korral jätkata antibiootikumide kasutamist. Amsparity’ga ravi ajal on soovitatav loputada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

Ravi jätkamist üle 12 nädala tuleb hoolega kaaluda patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul saavutanud paranemist.

Ravi katkestamise järgselt võib Amsparity’t vajaduse korral uuesti kasutada.

Regulaarselt tuleb hinnata ravi pikaajalisest jätkamisest saadavat kasu ja sellega seotud riske (vt täiskasvanute andmed lõigus 5.1).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 12‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Crohni tõbi lastel*

Amsparity soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6....17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 4. Amsparity annus Crohni tõvega lastel**

| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsioonannus** | **Säilitusannus alates 4. nädalast** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal   Juhul, kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:

* < 40 kg: 20 mg igal nädalal
* ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal

Ravi jätkamist patsiendil, kellel ei ole 12. nädalaks ravivastust, tuleb hoolikalt kaaluda.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 6‑aastastel lastel antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Haavandiline koliit lastel*

Soovitatav Amsparity annus haavandilise koliidiga patsientidele vanuses 6…17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 5). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 5. Amsparity annus haavandilise koliidiga lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsioonannus** | **Säilitusannus alates 4. nädalast\*** |
| < 40 kg | * 80 mg 0‑nädalal (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ja * 40 mg 2. nädalal (üks 40 mg süste) | 40 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 160 mg 0‑nädalal (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) ja * 80 mg 2. nädalal (kaks 40 mg süstet ühel päeval) | 80 mg igal teisel nädalal |

\* Lapsed, kes saavad Amsparity kasutamise ajal 18‑aastaseks, peavad jätkama määratud säilitusannusega.

Ravi jätkamist üle 8 nädala tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses alla 6 aasta antud näidustusel.

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

*Uveiit lastel*

Amsparity soovitatav annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 6). Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub adalimumabiga ravi kogemus ilma samaaegse ravita metotreksaadiga.

**Tabel 6. Amsparity annus uveiidiga lastel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| < 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |
| ≥ 30 kg | 40 mg igal teisel nädalal kombinatsioonis metotreksaadiga |

Amsparity’ga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed Amsparity küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2‑aastastel lastel antud näidustusel.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav kord aastas hinnata ravi jätkamise kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Amsparity võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Manustamisviis

Amsparity’t manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Amsparity on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised rasked infektsioonid, nt sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA III/IV klass) (vt lõik 4.4).

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

TNF‑i antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Amsparity’ga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eritumine võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Amsparity’ga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Amsparity’ga ravi riski ja kasu suhet kaaluda enne ravi alustamist (vt *„Teised oportunistlikud infektsioonid“*).

Hoolega tuleb jälgida ja ningneile tuleb teha teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib Amsparity’ga ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Amsparity manustamine katkestada ning alustada sobiva antimikroobse või seenevastase raviga kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh sepsisest, mis tulenes bakteriaalsest, mükobakteriaalsest, invasiivsest seen-, parasiit-, viirus- või mõnest teisest oportunistlikust infektsioonist, nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised rasked infektsioonid olid muu hulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Teatatud on infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja tuberkuloosi uue avaldumise juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (st dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Amsparity’ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinproov ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada tuberkuliinproovi valenegatiivsete tulemuste ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Amsparity’ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

Kõigil alljärgnevatel juhtudel tuleb kasu/riski suhet enne ravi alustamist väga hoolikalt kaaluda.

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravis kogemust omava arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Amsparity’ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata tuberkuloosiproovi negatiivsele tulemusele, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul piisava ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on ravi ajal adalimumabiga tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Amsparity’ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik, loidus).

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabi saavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF‑i antagoniste võtvatel patsientidel alati ära tuntud ning see on põhjustanud sobiva ravi hilinemist, lõppedes mõnikord surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised rasked süsteemsed haigused, koos kaasuva šokiga või ilma, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Amsparity manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B‑hepatiidi reaktivatsioon

B‑hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF‑i antagoniste, sh adalimumabi saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Amsparity’ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B‑hepatiidi infektsiooni uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B‑hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Amsparity’ga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusvastast ja TNF‑i antagonistiga ravi saavate patsientide ravimise kohta, vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Amsparity’ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Amsparity kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Amsparity’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Amsparity’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata neid olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud raskeid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud mitteraskeid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud rasketest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Amsparity manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus manustati adalimumabi 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide sisalduse vähenemist ega efektor T‑, B- ning NK‑rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide hulga muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF‑i antagonistidega tehtud kliiniliste uuringute kontrolliga osades täheldati TNF‑i antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas lümfoomijuhte, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF‑i antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF‑i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22‑aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegemist lümfoomiga. Ülejäänud juhud hõlmasid mitmeid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mida tavaliselt seostatakse immunosupressiooniga. TNF‑i antagonistidega ravitud lastel ja noorukitel ei saa välistada riski pahaloomuliste kasvajate tekkeks.

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva tuvastatud hepatospleenilist T‑rakulist lümfoomi. See harvaesinev T‑rakuline lümfoom kulgeb väga agressiivselt ning on harilikult letaalse lõppega. Adalimumabiga ravi ajal tekkinud hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom on mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6‑merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Amsparity’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole tehtud patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda ravi adalimumabiga erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõiki patsiente, eriti patsiente, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi, või psoriaasiga patsiente, keda on ravitud PUVA‑ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Amsparity’ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF‑i antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises uuringus, milles hinnati teise TNF‑i antagonisti infliksimabi kasutamist mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, täheldati infliksimabiga ravi saanud patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvajaid (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) võrreldes kontrollrühma patsientidega. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF‑i antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Praeguste andmete põhjal ei ole teada, kas ravi adalimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel on suurenenud risk düsplaasia või käärsoole kartsinoomi tekkeks (nt pikaajalise haavandilise koliidi või primaarse skleroseeriva kolangiidiga patsiendid) või kellel on eelnevalt olnud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, peab regulaarselt enne ravi alustamist ning ravi ajal skriinima düsplaasia suhtes. Uuring peab hõlmama kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF‑i antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Amsparity’t kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Amsparity’ga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

Vaktsineerimised

Uuringus, milles manustati 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile kas adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardsele 23‑valentsele pneumokoki vaktsiinile kui ka trivalentsele gripiviiruse vaktsiinile. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale enne adalimumabiga ravi alustamist.

Adalimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF‑i antagonistiga tehtud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi saavatel patsientidel on teatatud südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA I/II klass) patsientidel peab Amsparity’t kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Amsparity vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Amsparity’ga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Amsparity’ga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabi pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Amsparity’ga ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA vastu, tuleb ravi Amsparity’ga katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF‑i antagonisti etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF‑i antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatsept) või teiste TNF‑i antagonistidega (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab Amsparity’ga ravi ajal operatsiooni, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja võtta kasutusele asjakohased meetmed. Kogemus artroplastika ajal adalimumabiga ravi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve ravi ebaõnnestumine võib viidata fikseerunud fibrootilise striktuuri olemasolule, mis võib vajada kirurgilist ravi. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumab ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Adalimumabiga ravitud isikute seas oli raskete infektsioonide esinemissagedus üle 65‑aastastel suurem (3,7%) kui alla 65‑aastastel (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Polüsorbaat*

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Amsparity 40 mg süstelahus sisaldab 0,16 mg polüsorbaat 80 ühes 0,8 ml üheannuselises süstlis ja üheannuselises pen‑süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaat 80 võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

*Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui ka koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

Amsparity ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

Amsparity ja abatatsepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 „Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF‑i antagonistide samaaegne manustamine“).

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma raseduse vältimiseks piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Amsparity’ga.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõppesid elussünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita väärarengute esinemissageduse tõusu vastsündinute seas.

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn’s disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD‑ga naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste esinemissagedus oli adalimumabiga ravitud RA‑ga naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA‑ga naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (*odds ratio*, OR) 1,31; 95% usaldusvahemik 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD‑ga naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD‑ga naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% usaldusvahemik 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% usaldusvahemik 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Ahvidega teostatud arengutoksilisuse uuringus ei ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale raseduse ajal tehtud viimast adalimumabi süsti.

Imetamine

Avaldatud kirjandusest saadud piiratud teave näitab, et adalimumab eritub rinnapiima väga väikestes kontsentratsioonides ning adalimumabi kontsentratsioon rinnapiimas on 0,1…1% selle sisaldusest ema seerumis. Suukaudsel manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähene. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega võib Amsparity’t imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta fertiilsusele.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Adalimumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil kesksetes kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidiga, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 patsienti, kes said kontrollperioodil adalimumabi, ja 3801 patsienti, kes said kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi- ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihase-skeletivalu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF‑i antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes.

Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppenud ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest, sealhulgas harva esinevad teated pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupusetaolistest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimed lastel tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel esinevatele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Alljärgnev kõrvaltoimete loend tabelis 7 põhineb kliiniliste uuringute teabel ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Organsüsteemi klassi tulbas on tärn (\*), kui lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 7. Kõrvaltoimed**

| **Organsüsteemi klass** | **Esinemissagedus** | **Kõrvaltoime** |
| --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sh alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpeseviiruse põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sh paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suu infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid),  kuseteede infektsioonid (sh püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sh koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*’i infektsioon),  bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid,  divertikuliit1 |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk, välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline vähk ja lamerakk-kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  organite soliidtuumorid (sh rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1 |
| Teadmata | Hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom1,  merkelirakk-kartsinoom (naha neuroendokriinne kartsinoom)1,  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sh neutropeenia ja agranulotsütoos),  aneemia |
| Sage | Leukotsütoos,  trombotsütopeenia |
| Aeg-ajalt | Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur |
| Harv | Pantsütopeenia |
| Immuunsüsteemi häired\* | Sage | Ülitundlikkus,  allergiad (sh hooajaline allergia) |
| Aeg-ajalt | Sarkoidoos1,  vaskuliit |
| Harv | Anafülaksia1 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage | Lipiidide sisalduse suurenemine |
| Sage | Hüpokaleemia,  kusihappesisalduse suurenemine,  ebatavaline vere naatriumisisaldus,  hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Tuju kõikumised (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne atakk1,  treemor,  neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom)1 |
| Silma kahjustused | Sage | Nägemiskahjustus,  konjunktiviit,  blefariit,  silmade turse |
| Aeg-ajalt | Diploopia |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Sage | Peapööritus |
| Aeg-ajalt | Kurtus,  tinnitus |
| Südame häired\* | Sage | Tahhükardia |
| Aeg-ajalt | Müokardiinfarkt1,  arütmia,  südame paispuudulikkus |
| Harv | Südameseiskus |
| Vaskulaarsed häired | Sage | Hüpertensioon,  õhetus,  hematoom |
| Aeg-ajalt | Aordianeurüsm,  arterite sulgus,  tromboflebiit |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired\* | Sage | Astma,  düspnoe,  köha |
| Aeg-ajalt | Kopsuemboolia1,  interstitsiaalne kopsuhaigus,  krooniline obstruktiivne kopsuhaigus,  pneumoniit,  pleuraefusioon1 |
| Harv | Kopsufibroos1 |
| Seedetrakti häired | Väga sage | Kõhuvalu,  iiveldus ja oksendamine |
| Sage | Seedetrakti verejooks,  düspepsia,  gastroösofageaalne reflukshaigus,  Sjögreni sündroom |
| Aeg-ajalt | Pankreatiit,  düsfaagia,  näo turse |
| Harv | Soolemulgustus1 |
| Maksa ja sapiteede häired\* | Väga sage | Maksaensüümide suurenenud aktiivsus |
| Aeg-ajalt | Koletsüstiit ja kolelitiaas,  maksa steatoos,  suurenenud bilirubiinisisaldus |
| Harv | Hepatiit,  B‑hepatiidi reaktivatsioon1,  autoimmuunhepatiit1 |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või uus avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1,  urtikaaria,  verevalumid (sh purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1,  sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Multiformne erüteem1,  Stevensi‑Johnsoni sündroom1,  angioneurootiline turse1,  kutaanne vaskuliit1,  lihhenoidne nahareaktsioon1 |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1 |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihase-skeletivalu |
| Sage | Lihasespasmid (sh kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupusetaoline sündroom1 |
| Neerude ja kuseteede häired | Sage | Neerupuudulikkus,  hematuuria |
| Aeg-ajalt | Noktuuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Aeg-ajalt | Erektsioonihäired |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid\* | Väga sage | Süstekoha reaktsioon (sh süstekoha punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1 |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sh aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  autoantikehade analüüsi positiivne tulemus (sh kaksikahelalise DNA vastane antikeha),  laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2 |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Haavade aeglasem paranemine |
| \* lisainformatsioon on esitatud lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8  \*\* sh avatud jätku-uuringud  1 sealhulgas spontaansed teated  2 Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4…6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätkuuuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1…2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega. | | |

Mädane hidradeniit

Mädase hidradeniidiga patsientide puhul, kes said ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Uveiit

Uveiidiga patsientide puhul, kes said ravi adalimumabiga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (erüteem ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest võrreldes 7,2%‑ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravimi kasutamist katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimiga ravitud patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning aktiivse võrdlusravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Adalimumabi kontrollitud ja avatud uuringutes täiskasvanutel ja lastel on teatatud tõsistest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaalsed) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad tähendada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel adalimumabiga tehtud uuringutes ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Haavandilise koliidiga lastel adalimumabiga tehtud uuringutes ei täheldatud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Adalimumabiga tehtud uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete, täiskasvanutel tehtud uuringute kontrollitud osades kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom ja mittemelanoomne nahavähk) 5291 adalimumabiga ravitud patsiendi hulgas sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendi hulgas (ravi mediaankestus oli adalimumabiga ravitud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta. Nendest nahavähkidest esines lamerakk-kartsinoome adalimumabiga ravitud patsientidel sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli adalimumabiga ravitud patsientidel 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta ja kontrollrühma patsientidel 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku‑uuringutest, mille mediaankestus on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid ja mittemelanoomsed nahavähid) täheldatud esinemissagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide täheldatud esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide täheldatud esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T‑rakulise lümfoomi juhtudest (vt lõik 4.4).

*Autoantikehad*

Autoantikehade leidu seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel need antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, tekkisid kahel patsiendil luupusetaolise sündroomi uuele avaldumisele viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi lõpetamist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa- ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed*

Adalimumabiga tehtud kontrollitud III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4…104 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ravitud ja 1,6% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4…17‑aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastel patsientidel esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT‑i aktiivsuse suurenemine esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2...< 4‑aastastel patsientidel ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4…52 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud ja 0,9% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi uuringutes Crohni tõvega lastel, mille käigus hinnati kuni 52 nädala jooksul kehakaalu järgi kohandatud induktsioonravi ning sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud säilitusannuse kahe režiimi efektiivsust ja ohutust, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12…24 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud ja 1,8% kontrollrühma patsientidest.

ALAT‑i aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabiga tehtud III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

Adalimumabiga tehtud kontrollitud uuringutes (algannus 0‑nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal nädalal alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, mille kontrollperiood kestis 12…16 nädalat, esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3% adalimumabiga ravitud ja 0,6% kontrollrühma patsientidel.

Adalimumabiga tehtud kontrollitud uuringutes (algannus 80 mg 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute mediaankestus oli vastavalt 166,5 päeva (adalimumabiga ravitud patsiendid) ja 105,0 päeva (kontrollrühma patsiendid), esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Adalimumabiga tehtud III faasi kontrollitud uuringutes haavandilise koliidiga lastel (N = 93), mille käigus hinnati säilitusannuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) efektiivsust ja ohutust igal teisel nädalal (N = 31) ning säilitusannuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) efektiivsust ja ohutust igal nädalal (N = 32), sellele järgnenud kehakaalu järgi kohandatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal (N = 63) või induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebot 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal (N = 30), esines ALAT‑i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,1% (1/93) patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes ALAT‑i aktiivsusega patsiendidasümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli suurenemine mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelneda maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6‑merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati adalimumabi ja asatiopriini/6‑merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloomuliste ja raskete infektsioossete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus on olnud korduvalt veeni manustatud 10 mg/kg, mis on ligikaudu 15 kordne soovitatav annus.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF‑alfa) inhibiitorid. ATC‑kood: L04AB04

Amsparity on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu/>.

Toimemehhanism

Adalimumab seondub spetsiifiliselt TNF‑iga ja neutraliseerib TNF‑i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle interaktsiooni TNF‑i p55 ja p75 rakupinna retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF‑i indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide sisalduse muutusi (ELAM‑1, VCAM‑1 ja ICAM‑1: IC50 = 0,1…0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast adalimumabiga ravi ägeda faasi põletikunäitajate (C‑reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL‑6) kiiret langust võrreldes lähteväärtustega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavate, kudede remodelleerumist põhjustavate maatriksi metalloproteinaaside (MMP‑1 ja MMP‑3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV sisalduse kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNFalfa taseme märkimisväärset langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Reumatoidartriit*

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi uuritud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas põhjalikult kontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5…25 mg (metotreksaadi talumatuse korral 10 mg) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10…25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul .

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi subkutaanse süstena, platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli olnud ebapiisav ravivastus metotreksaadi annustele 12,5…25 mg või kes ei talunud metotreksaadi annust 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimesele rühmale süstiti platseebot igal nädalal 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku‑uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla varem mitte saanud ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. See hõlmab ravi metotreksaadi, leflunomiidi, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiini ja/või kullasooladega. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 mõõduka kuni raske aktiivse varajase reumatoidartriidiga (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud) täiskasvanud patsienti, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoteraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimest 104 nädalat kaasati 497 patsienti avatud jätku‑uuringusse, milles manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmane tulemusnäitaja nende patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 50 ravivastuse 52. nädalal. RA uuringute III ja V täiendav esmane tulemusnäitaja oli haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenileiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringu III esmane tulemusnäitaja oli ka muutus elukvaliteedis.

*ACR‑i ravivastus*

Nende adalimumabiga ravitud patsientide osakaal, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse, oli RA uuringutes I, II ja III samasugune. Tabelis 8 on esitatud 40 mg annuse igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 8. ACR‑i ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide** **protsent)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ravivastus** | **RA uuring Ia\*\*** | | **RA uuring IIa\*\*** | | **RA uuring IIIa\*\*** | |
| **Platseebo/ MTXc**  **n = 60** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **Platseebo**  **n = 110** | **Adalimumabb**  **n = 113** | **Platseebo/ MTXc**  **n = 200** | **Adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | ei ole saadaval | 4,5% | 23,2% |
| a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ning RA uuring III 24. ja 52. nädalal  b 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal  c MTX = metotreksaat  \*\* p < 0,01; adalimumab *versus* platseebo | | | | | | |

RA uuringutes I…IV olid 24. või 26. nädalal paranenud kõik ACR‑i ravivastuse üksikkomponendid (valulike ja turses liigeste arv, arsti ja patsiendi hinnang haiguse aktiivsusele ja valule, puude indeksi (HAQ) skoor ja CRV (mg/dl) väärtused) platseeboga võrreldes. RA uuringus III jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamus ACR‑i ravivastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 5 aasta jooksul. Nendest saavutasid 86 patsienti (75,4%) ACR 20 ravivastuse, 72 patsienti (63,2%) ACR 50 ravivastuse ja 41 patsienti (36%) ACR 70 ravivastuse. 81 patsienti 207‑st jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 64 patsienti (79,0%) ACR 20 ravivastuse, 56 patsienti (69,1%) ACR 50 ravivastuse ja 43 patsienti (53,1%) ACR 70 ravivastuse.

RA uuringus IV oli adalimumabi koos tavaraviga saanud patsientide ACR 20 ravivastus statistiliselt oluliselt parem kui patsientidel, kes said platseebot koos tavaraviga (p < 0,001).

RA uuringutes I…IV saavutasid adalimumabiga ravitud patsiendid platseeboga võrreldes statistiliselt olulised ACR 20 ja 50 ravivastused juba 1…2 nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis tehti varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kes ei olnud varem saanud ravi metotreksaadiga, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR‑i ravivastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud ravivastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

**Tabel 9. ACR‑i ravivastused RA uuringus V (patsientide protsent)**

| **Ravivastus** | **MTX**  **n = 257** | **Adalimumab**  **n = 274** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| 104. nädal | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| 104. nädal | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 52. nädal | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| 104. nädal | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR‑i ravivastuse määrad kuni 10 aasta jooksul tehtud järelkontrollimisel. 170 patsienti 542‑st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, jätkasid adalimumabi 40 mg annusega igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest saavutasid 154 patsienti (90,6%) ACR 20 ravivastuse, 127 patsienti (74,7%) ACR 50 ravivastuse ja 102 patsienti (60,0%) ACR 70 ravivastuse.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 (CRV) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said metotreksaadi monoteraapiat ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoteraapiat. Adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui ka statistiliste näitajate poolest parem metotreksaadi (p < 0,00) ja adalimumabi monoteraapiast (p < 0,001), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Ravivastus kahes monoteraapia ravirühmas oli sarnane (p = 0,447). 342 uuritavast, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoteraapiat või adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 uuritavat ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, milles oli adalimumabiga ravitud patsientidel keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris *(Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentides, erosiooni astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaati saavatel patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 10).

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal patsientidel 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207‑st, keda raviti algselt 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud mingit liigesekahjustuse progressiooni, mis oli määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

**Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo/ MTXa** | **Adalimumab/MTX 40 mg igal teisel nädalal** | **Platseebo/MTX – adalimumab/MTX (95% usaldusvahemikb)** | **p‑väärtus** |
| Sharpi koguskoor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Erosiooni aste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSN‑id skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaat  b metotreksaadi ja adalimumabiga saavutatud skooride muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik  c põhineb astaktestil  d liigesepilu kitsenemine | | | | |

RA uuringus V hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (vt tabel 11).

**Tabel 11. Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MTX**  **n = 257**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab**  **n = 274**  **(95% usaldus-vahemik)** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268**  **(95% usaldus-vahemik)** | **p‑väärtusa** | **p‑väärtusb** | **p‑väärtusc** |
| Sharpi koguskoor | 5,7 (4,2...7,3) | 3,0 (1,7…4,3) | 1,3 (0,5…2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erosiooni aste | 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‑i skoor | 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‑väärtus on leitud metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  b p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi.  c p‑väärtus on leitud adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilisel võrdlemisel, kasutades Manni-Whitney U‑analüüsi. | | | | | | |

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (modifitseeritud Sharpi koguskoori muutus ≤ 0,5 võrreldes algväärtusega) patsientide osakaal märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%) võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ja adalimumabi monoteraapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, p < 0,002 ja 44,5%, p < 0,001).

RA uuringu V avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharpi koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotreksaadi monoteraapiat, adalimumabi monoteraapiat ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

*Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon*

Neljas algupärases, adekvaatses ja põhjalikult kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist uuringueelsest kuni 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF‑36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary* (PCS) *scores*) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III säilis enamikul uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, paranemine avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

RA uuring V näitas HAQ puude indeksi ja SF‑36 füüsilise osa oluliselt suuremat paranemist (p < 0,001) adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi korral võrrelduna metotreksaadi monoteraapiaga ja adalimumabi monoteraapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Aksiaalne spondüloartriit*

*Anküloseeriv spondüliit (AS)*

Adalimumabi toimet (40 mg igal teisel nädalal) hinnati kahes randomiseeritud 24‑nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 393 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil [Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) oli kõikides rühmades 6,3], kelle ravivastus oli tavaravi korral olnud ebapiisav. 79 (20,1%) patsienti said samaaegselt ravi haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid veel kuni 28 nädalat igal teisel nädalal subkutaanselt 40 mg adalimumabi. Uuritavad (n = 215, 54,7%), kes ei saavutanud 12., 16. või 20. nädalal ASAS 20 (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*, Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnang) ravivastust, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravivastuse mittesaavutanuid.

315 patsiendiga suurema AS‑i uuringu I tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus adalimumabiga ravitud patsientidel statistiliselt oluline anküloseeriva spondüliidi nähtude ja sümptomite paranemine. Esmalt täheldati olulist ravivastust 2. nädalal ning see püsis kuni 24 nädalani (tabel 12).

**Tabel 12. Efektiivsust näitavad ravivastused AS‑i platseebokontrollitud uuringus – uuring I - nähtude ja sümptomite vähenemine**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ravivastus** | **Platseebo**  **N = 107** | **Adalimumab**  **N = 208** |
| ASASa 20 |  |  |
| 2. nädal | 16% | 42%\*\*\* |
| 12. nädal | 21% | 58%\*\*\* |
| 24. nädal | 19% | 51%\*\*\* |
| ASAS 50 |  |  |
| 2. nädal | 3% | 16%\*\*\* |
| 12. nädal | 10% | 38%\*\*\* |
| 24. nädal | 11% | 35%\*\*\* |
| ASAS 70 |  |  |
| 2. nädal | 0% | 7%\*\* |
| 12. nädal | 5% | 23%\*\*\* |
| 24. nädal | 8% | 24%\*\*\* |
| BASDAIb 50 |  |  |
| 2. nädal | 4% | 20%\*\*\* |
| 12. nädal | 16% | 45%\*\*\* |
| 24. nädal | 15% | 42%\*\*\* |
| \*\*\*, \*\* Statistiliselt oluline p < 0,001, < 0,01 korral kõikide võrdluste jaoks adalimumab ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.  a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud  b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks | | |

Nii küsimustiku SF‑36 kui ka anküloseeriva spondüliidi elukvaliteedi küsimustiku (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL) põhjal toimus adalimumabiga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

Sarnaseid arengusuundi (kõik ei olnud statistiliselt olulised) võis täheldada ka 82 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanul tehtud väiksemas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud AS‑i uuringus II.

*AS‑i radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus aksiaalse spondüloartriidi radiograafilise leiuta (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr‑axSpA) patsientidel. Uuringus nr‑axSpA I hinnati patsiente, kellel oli aktiivne nr‑axSpA. Uuring nr‑axSpA II oli ravi ärajätmise uuring aktiivse nr‑axSpA-ga patsientidel, kellel saavutati remissioon adalimumabi avatud raviga.

Uuring nr‑axSpA I

Uuringus nr‑axSpA I hinnati 185 patsiendil adalimumabi annust 40 mg igal teisel nädalal randomiseeritud 12‑nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus aktiivse nr‑axSpA‑ga patsientidel (haiguse keskmine ravieelne aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] adalimumabiga ravi saanud patsientidel 6,4 ja platseebot saanutel 6,5), kellel puudus piisav ravivastus MSPVA‑de suhtes või esines talumatus vähemalt ühe MSPVA suhtes või vastunäidustus MSPVA‑de kasutamiseks.

Uuringu alustamisel said 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said samaaegset ravi MSPVA‑dega. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid veel kuni 144 nädalat subkutaanselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. 12. nädala tulemused näitasid aktiivse nr‑axSpA nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühma patsientidega (vt tabel 13).

**Tabel 13. Efektiivsust näitavad ravivastused platseebokontrollitud uuringus nr‑axSpA I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Topeltpime**  **Ravivastus 12. nädalal** | **Platseebo**  **N = 94** | **Adalimumab**  **N = 91** |
| ASASa 40 | 15% | 36%\*\*\* |
| ASAS 20 | 31% | 52%\*\* |
| ASAS 5/6 | 6% | 31%\*\*\* |
| ASAS osaline remissioon | 5% | 16%\* |
| BASDAIb 50 | 15% | 35%\*\* |
| ASDASc, d, e | –0,3 | –1,0\*\*\* |
| ASDAS inaktiivne haigus | 4% | 24%\*\*\* |
| hs‑CRPd, f, g | –0,3 | –4,7\*\*\* |
| SPARCCh sakroiliakaalliigeste MRTd, i | –0,6 | –3,2\*\*\* |
| SPARCC lülisamba MRTd, j | –0,2 | –1,8\*\*\* |
| a Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnang  b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks  c Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor  d keskmine muutus võrreldes ravieelsega  e n = 91 platseebo ja n = 87 adalimumab  f kõrgtundlik C‑reaktiivne valk (mg/l)  g n = 73 platseebo ja n = 70 adalimumab  h Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortsium (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)  i n = 84 platseebo ja adalimumab  j n = 82 platseebo ja n = 85 adalimumab  \*\*\*, \*\*, \* statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001, p < 0,01 ja p < 0,05 korral adalimumabi ja platseebo kõigis võrdlustes. | | |

Avatud jätku-uuringus püsis sümptomite ja nähtude paranemine adalimumabravi korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs‑CRP ja sakroiliakaalliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravi saanud patsientidel vastavalt 156. nädalani (CRP) ja 104. nädalani (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Tervisega seotud elukvaliteeti ja füüsilist funktsiooni hinnati HAQ‑S ja SF‑36 küsimustike abil. Platseeboga võrreldes esines adalimumabi puhul statistiliselt oluline HAQ‑S‑i üldskoori ja SF‑36 füüsiliste komponentide skoori (*Physical Component Score*, PCS) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtasemega võrreldes. Tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni paranemine püsis avatud jätku-uuringus ka 156. nädalal.

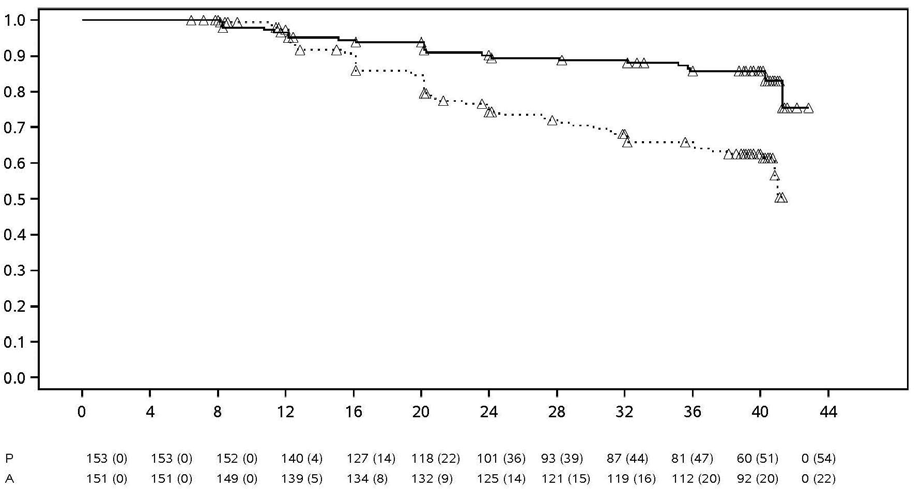
Uuring nr‑axSpA II

Uuringu nr‑axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr‑axSpA‑ga patsienti (keskmine ravieelne haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA‑de kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul.

Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või suurenenud hs‑CRP (kõrgtundliku C‑reaktiivse valgu) sisaldus. Patsiendid, kes saavutasid avatud uuringuperioodil vähemalt 12 nädalaga püsiva remissiooni (N = 305) (ASDAS < 1,3 16., 20., 24. ja 28. nädalal), randomiseeriti seejärel 40‑nädalasel topeltpimedal platseebokontrollitud perioodil (uuringu kogukestus 68 nädalat) saama kas jätkuvat ravi adalimumabi annusega 40 mg igal teisel nädalal (N = 152) või platseebot (N = 153). Uuritavatel, kellel tekkis topeltpimedal perioodil ägenemine, oli lubatud üle minna vähemalt 12‑nädalasele reservravile 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei olnud tekkinud haiguse ägenemisi uuringu 68. nädalaks. Ägenemisena defineeriti ASDAS ≥ 2,1 kahel järjestikusel visiidil, mille vahele jäi neli nädalat. Topeltpimeda perioodi kestel ei esinenud haiguse ägenemisi suuremal protsendil adalimumabi rühma patsientidest võrreldes platseeborühma patsientidega (70,4% *vs.* 47,1%, p < 0,001) (joonis 1).

**Joonis 1. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku haiguse ägenemiseni kulunud aja uuringus nr‑axSpA II**



**TÕENÄOSUS, ET ÄGENEMISI EI ESINE**

**1,0**

**0,9**

**0,8**

**0,7**

**0,6**

**0,5**

**0,4**

**0,3**

**0,2**

**0,1**

**0,0**

**AEG (NÄDALATES)**

Ravi Platseebo Adalimumab ∆ Tsenseeritud

Märkus. P = platseebo (ohustatute arv (ägenemised)); A = adalimumab (ohustatute arv (ägenemised)).

68 ägenemisega patsiendist, kes olid määratud ravi ärajätu rühma, läbis 65 patsienti 12‑nädalase reservravi adalimumabiga. Neist 37 patsienti (56,9%) saavutasid taas remissiooni (ASDAS < 1,3) 12 nädalat pärast avatud ravi taasalustamist.

68. nädalaks oli pidevat adalimumabiga ravi saanud patsientidel tõendatud statistiliselt olulisem aktiivse nr‑axSpA nähtude ja sümptomite paranemine võrreldes nende patsientidega, kes olid uuringu topeltpimedal perioodil määratud ravimi ärajätu rühma (tabel 14).

**Tabel 14. Efektiivsust näitavad ravivastused uuringu nr‑axSpA II platseebokontrollitud perioodil**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Topeltpime**  **ravivastus 68. nädalal** | **Platseebo**  **N = 153** | **Adalimumab**  **N = 152** |
| ASASa, b 20 | 47,1% | 70,4%\*\*\* |
| ASASa, b 40 | 45,8% | 65,8%\*\*\* |
| ASASa osaline remissioon | 26,8% | 42,1%\*\* |
| ASDASc inaktiivne haigus | 33,3% | 57,2%\*\*\* |
| Osaline ägenemined | 64,1% | 40,8%\*\*\* |
| a Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnang.  b Ravieelne defineeriti kui avatud faasi algus, kui patsientidel oli aktiivne haigus.  c Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor.  d Osaline ägenemine defineeriti kui ASDAS ≥ 1,3, kuid < 2,1 kahel järjestikusel visiidil.  \*\*\*, \*\* statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001 ja p < 0,01 korral adalimumabi ja platseebo kõigis võrdlustes. | | |

*Psoriaatiline artriit*

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahes platseebokontrollitud uuringus (PsA uuringud I ja II). PsA uuring I kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA uuring II kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku-uuringuga, milles manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uuritud patsientide väikese arvu tõttu puuduvad piisavad tõendid adalimumabi efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi taolise psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

**Tabel 15. ACR‑i ravivastus psoriaatilise artriidi platseebokontrollitud uuringutes (patsientide protsent)**

|  | **PsA uuring I** | | **PsA uuring II** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ravivastus** | **Platseebo**  **N = 162** | **Adalimumab**  **N = 151** | **Platseebo**  **N = 49** | **Adalimumab**  **N = 51** |
| ACR 20 |  |  |  |  |
| 12. nädal | 14% | 58%\*\*\* | 16% | 39%\* |
| 24. nädal | 15% | 57%\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 50 |  |  |  |  |
| 12. nädal | 4% | 36%\*\*\* | 2% | 25%\*\*\* |
| 24. nädal | 6% | 39%\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 70 |  |  |  |  |
| 12. nädal | 1% | 20%\*\*\* | 0% | 14%\* |
| 24. nädal | 1% | 23%\*\*\* | N/A | N/A |
| \*\*\* p < 0,001 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral  \* p < 0,05 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral  N/A ei ole kohaldatav | | | | |

ACR‑i ravivastused PsA uuringus I olid sarnased nii samaaegse ravi korral metotreksaadiga kui ka ilma selleta. ACR‑i vastused püsisid avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radiograafilisi muutusi. Röntgenülesvõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadest uuringu alguses ja 24. nädalal topeltpimedal perioodil, kui patsiente raviti adalimumabi või platseeboga, ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid adalimumabi avatud uuringus. Kasutati modifitseeritud Sharpi koguskoori (*modified total Sharp score*, mTSS), mis hõlmas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharpi koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

Adalimumabiga ravi pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumist platseeboga võrreldes, mõõdetuna algtasemelt keskmise mTSS‑i järgi (keskväärtus ± standardhälve): 0,8 ± 2,5 platseeborühmas (24. nädalal) ja 0,0 ± 1,9; p < 0,001 adalimumabi rühmas (48. nädalal).

84% uuritavatest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei ilmnenud radiograafilist progressiooni uuringu algusest kuni 48. nädalani (n = 102), ei ilmnenud radiograafilist progressiooni ka 144 ravinädala jooksul. Adalimumabiga ravitud patsientidel esines 24. ravinädalal platseeboga võrreldes statistiliselt oluline füüsilise funktsiooni paranemine, hinnatuna HAQ‑i ja tervise lühiküsimustiku (SF‑36) alusel. Paranenud füüsiline funktsioon säilis avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

*Psoriaas*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (BSA haaratus ≥ 10% ja psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 või ≥ 10), kes sobisid randomiseeritud topeltpimedates uuringutes saama kas süsteemset ravi või valgusravi. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või valgusravi. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kes sobisid randomiseeritud topeltpimedas uuringus saama süsteemset ravi (psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme raviperioodi ajal. Perioodis A manustati patsientidele kas platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16‑nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), perioodis B ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ja kes olid perioodis A algselt randomiseeritud saama ravi toimeainega, randomiseeriti uuesti perioodis C saama kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebot veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne PGA (arsti üldhinnang, *Physician’s Global Assessment*) hinnang oli vahemikus mõõdukas (53% uuritavatest) kuni raske (41%) kuni väga raske (6%).

Psoriaasi uuringus II (CHAMPION) võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas platseebot, MTX‑i algannusega 7,5 mg ja seejärel kuni 12. nädalani suurenevate annustega maksimaalse annuseni 25 mg või adalimumabi algannusega 80 mg ja seejärel annusega 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava ravi kohta adalimumabi ja MTX‑iga. MTX‑i saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse PASI ≥ 50, ravimi annuseid enam edaspidi ei suurendatud. Kõigi ravirühmade keskmine ravieelne PASI skoor oli 19,7 ja ravieelne PGA hinnang oli vahemikus kerge (< 1%) kuni mõõdukas (48%) kuni raske (46%) kuni väga raske (6%).

Kõigis II faasi ja III faasi psoriaasi uuringutes osalenud patsiendid kvalifitseerusid avatud jätku-uuringusse, milles adalimumabi manustati veel vähemalt 108 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II oli esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalal ravivastuse PASI 75 ravieelsega võrreldes (vt tabelid 16 ja 17).

**Tabel 16. Psoriaasi uuring I (REVEAL) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: puhas/minimaalne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal on arvutatud kaalutud keskmisena  b p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo | | |

**Tabel 17. Psoriaasi uuring II (CHAMPION) – efektiivsustulemused 16. nädalal**

|  | **Platseebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**  **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:  puhas/minimaalne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a, b |
| a p < 0,001; adalimumab *vs.* platseebo  b p < 0,001; adalimumab *vs.* metotreksaat  c p < 0,01; adalimumab *vs.* platseebo  d p < 0,05; adalimumab *vs.* metotreksaat | | | |

Psoriaasi uuringus I esines piisava ravivastuse kadumine (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli < PASI 50 ravivastus võrreldes ravieelse skooriga koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti uuesti platseeborühma, võrreldes 5% patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus piisav ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutas 38% (25/66) ja 55% (36/66) uuesti PASI 75 ravivastuse vastavalt 12 ja 24 nädalat pärast uuesti ravi alustamist.

233 patsienti, kellel oli PASI 75 ravivastus 16. nädalal ja 33. nädalal, said psoriaasi uuringus I jätkuvat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabi kasutamist avatud jätku-uuringus. Pärast 108‑nädalast täiendavat ravi avatud uuringus (kokku 160 nädalat) saavutasid PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 74,7% ja 59,0% neist patsientidest. Analüüsis, milles kõiki patsiente, kes langesid uuringust välja kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu või kelle annus suurenes, käsitleti kui puuduva ravivastusega uuritavaid, saavutas pärast 108 lisanädalat kestnud ravi avatud jätku-uuringus (kokku 160 nädalat) PASI 75 ravivastuse ja PGA hinnangu „puhas“ või „minimaalne“ vastavalt 69,6% ja 55,7% neist patsientidest.

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osales ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, mediaanaeg retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (PGA hinnang halvenes ja oli mõõdukas või halvem). Ühelgi neist patsientidest ei tekkinud ravivabal perioodil haiguse ägenemist. 76,5%‑l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli pärast 16‑nädalast kordusravi PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, olenemata sellest, kas neil ravikatkestuse perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravikatkestuse perioodil esines/ei esinenud haiguse retsidiiv). Kordusravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

Võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX‑iga (uuring II) täheldati ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) skoori olulist paranemist 16. nädalal. Uuringus I olid ka küsimustiku SF‑36 füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientidel annust 40 mg‑lt igal teisel nädalal 40 mg‑ni igal nädalal, kuna nende PASI ravivastus jäi alla 50%, saavutas PASI 75 ravivastuse 12. ja 24. ravinädalal vastavalt 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest.

Psoriaasi uuringus III (REACH) võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said 16 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade puhul PGA hinnangu „puhas“ või peaaegu „puhas“ võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 217 mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said 26 nädala jooksul kas adalimumabi algannuse 80 mg ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot; sellele järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hinnati muu hulgas modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksi (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnanguga sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA‑F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksiga (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 18). Adalimumabiga täheldati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

**Tabel 18. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal**

| **Tulemusnäitaja** | **16. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **26. nädal**  **Platseebokontrolliga** | | **52. nädal**  **Avatud** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Platseebo**  **N = 108** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 109** | **Adalimumab**  **40 mg igal teisel nädalal**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus | –7,8 | –44,2a | –11,5 | –56,2a | –72,2 |
| a p < 0,001 adalimumab *vs.* platseebo | | | | | |

Adalimumabiga ravitud patsientidel ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Mädane hidradeniit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt 3‑kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või ebapiisav ravivastus. Uuringutes HS‑I ja HS‑II osalenud patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

Uuringus HS‑I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0‑nädalal platseebot või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi 4…11 nädalal igal nädalal 40 mg. Uuringu ajal ei olnud lubatud samaaegne antibiootikumide kasutamine. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12.–35. nädalal). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodis B saama adalimumabi 40 mg igal nädalal.

Uuringus HS‑II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0‑nädalal platseebot või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi 4…11 nädalal igal nädalal 40 mg. 19,3% patsientidest jätkasid uuringu ajal suukaudset antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo nädalatel12.35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodis B saama platseebot.

Uuringutes HS‑I ja HS‑II osalenud patsiendid said osaleda avatud jätku-uuringus, milles manustati 40 mg adalimumabi igal nädalal. Keskmine ekspositsioon kogu adalimumabi populatsioonis oli 762 päeva. Kõigis kolmes uuringus kasutasid patsiendid igapäevaselt paikset antiseptilist ainet.

*Kliiniline ravivastus*

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside ja eritisega fistulite süvenemise vältimist hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku abil (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]: abstsesside ja põletikuliste sõlmede üldarvu vähemalt 50% vähenemine ilma abstsesside arvu ja eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes uuringueelsega). HS‑iga seotud nahavalu vähenemist hinnati numbrilise hinnanguskaala abil patsientidel, kellel oli uuringus osalemise alustamisel 11‑punktilisel skaalal algskoor 3 või enam.

12. ravinädalal saavutas oluliselt suurem osa adalimumabiga ravitud patsiente HiSCR‑i võrreldes platseeboga. Uuringus HS‑II ilmnes 12. ravinädalal oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline HS‑iga seotud nahavalu vähenemine (vt tabel 19). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

**Tabel 19. Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal uuringutes HS‑I ja HS‑II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Uuring HS‑I** | | **Uuring HS‑II** | |
| **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** |
| Mädase hidradeniidi kliiniline ravivastus (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| Nahavalu ≥ 30% vähenemineb | 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 adalimumab *versus* platseebo

a Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas.

b Patsientide hulgas, kelle HS‑iga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes numbrilisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu.

Ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal vähendas oluliselt abstsesside ja eritisega fistulite süvenemise riski. Uuringutes HS‑I ja HS‑II ilmnes esimese 12 ravinädala jooksul platseeborühmas abstsesside (vastavalt 23,0% *vs.* 11,4%) ja eritisega fistulite (vastavalt 30,0% *vs.* 13,9%) süvenemine ligikaudu kaks korda suuremal osal patsientidest kui adalimumabi rühmas.

Võrreldes platseeboga saavutati 12. ravinädalal järgmiste näitajate suurem paranemine võrreldes uuringueelsetega: nahaspetsiifiline tervisega seotud elukvaliteet, mida mõõdeti dermatoloogia elukvaliteedi indeksi põhjal (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; uuringutes HS‑I ja HS‑II), patsiendi üldine rahulolu medikamentoosse raviga, mida mõõdeti raviga (ravimiga) rahulolu küsimustiku abil (*Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*, TSQM; uuringutes HS‑I ja HS‑II), ning füüsiline tervis, mida mõõdeti küsimustiku SF‑36 füüsiliste komponentide koondskoori põhjal (uuringus HS‑I).

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus adalimumabiga ravile annuses 40 mg igal nädalal, oli HiSCR‑i määr 36. nädalal suurem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga, kui patsientidel, kellel vähendati manustamissagedust igale teisele nädalale või kellel ravi katkestati (vt tabel 20).

**Tabel 20. Patsientide hulka, kes saavutasid HiSCR‑ib 24. ja 36. ravinädalal pärast adalimumabi iganädalase ravi muutmist 12. nädalal**

|  | **Platseebo**  **(ravi katkestatud)**  **N = 73** | **Adalimumab 40 mg**  **igal teisel nädalal**  **N = 70** | **Adalimumab 40 mg**  **igal nädalal**  **N = 70** |
| --- | --- | --- | --- |
| 24. nädal | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| 36. nädal | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |
| a Patsiendid, kellel esines pärast 12 ravinädalat vähemalt osaline ravivastus adalimumabiga ravile annuses 40 mg igal nädalal.  b Patsiendid, kes vastasid uuringuplaani kriteeriumitele ravivastuse kadumise või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravivastuse mittesaavutanud. | | | |

Patsientide hulgas, kellel esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt iganädalast ravi adalimumabiga, oli HiSCR‑i määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikema kestusega ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal kokku 96 nädala jooksul ei toonud kaasa mingeid uusi ohutusalaseid leide.

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS‑I ja HS‑II ravi adalimumabiga 12. nädalal katkestati, taastus HiSCR‑i määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast adalimumabravi taasalustamist annuses 40 mg igal nädalal (56,0%).

*Crohni tõbi*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn’s Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise remissiooni induktsiooni (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF‑i antagoniste varem mitte saanud patsienti ühte neljast ravirühmast: platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0‑nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi, saama kas 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise remissiooni säilitamist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravi käigus 80 mg 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise ravivastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks kliinilist ravivastust ei olnud. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud remissiooni induktsioon ja ravivastuse määrad on esitatud tabelis 21.

**Tabel 21. Kliinilise remissiooni induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)**

|  | **CD uuring I: infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabi varem kasutanud patsiendid** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Platseebo**  **N = 74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **Platseebo**  **N = 166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| 4. nädal |  |  |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Kõik p‑väärtused on adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisilised võrdlused.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Sarnaseid paranemise määrasid täheldati 160/80 mg ja 80/40 mg induktsiooniskeemide puhul 8. nädalal ja kõrvaltoimeid esines rohkem 160/80 mg rühmas.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud muud TNF‑i antagonisti. Remissiooni ja ravivastuse määrade säilimine on esitatud tabelis 22. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF‑i antagonistidega.

Võrreldes platseeboga oli adalimumabiga ravides haigusega seotud hospitaliseerimiste ja operatsioonide hulk 56. nädalal statistiliselt oluliselt väiksem.

**Tabel 22. Kliinilise remissiooni ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)**

|  | **Platseebo** | **40 mg adalimumabi**  **igal teisel nädalal** | **40 mg adalimumabi**  **igal nädalal** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **56. nädal** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliiniline remissioon | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päevaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  \*\* p < 0,02; adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  a Nendest, kes said ravi alguses kortikosteroide | | | |

Neist patsientidest, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saanud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks võrreldes 30% platseeborühma patsientidest. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu säilitusravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi jätkamine kauem kui 12 nädalat ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

117/276 patsiendil CD uuringu I ja 272/777 patsiendil CD uuringutest II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta jooksul. Vastavalt 88 ja 189 patsiendil säilis kliiniline remissioon. Kliiniline ravivastus (CR‑100) säilis vastavalt 102 ja 233 patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutati 4. nädalal haigusspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) koguskoori statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga neil patsientidel, kes olid randomiseeritud saama kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, milles adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Haavandiline koliit*

Adalimumabi korduvate annuste ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6…12 koos endoskoopia alamskooriga 2…3) täiskasvanud patsientidel randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrollitud uuringutes.

Uuringus UC‑I randomiseeriti 390 TNF‑i antagoniste varem mitte saanud patsienti saama kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal või 80 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 40 mg 2. nädalal. Pärast 2. nädalat said mõlema adalimumabirühma patsiendid 40 mg igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskoorita < 1) hinnati 8. nädalal.

Uuringus UC‑II manustati 248 patsiendile 160 mg adalimumabi 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal ning 246 patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati remissiooni induktsiooni 8. nädalal ning remissiooni säilimist 52. nädalal.

Patsientidel, kellel alustati ravi adalimumabi 160/80 mg annusega, oli kliinilise remissiooni osakaal 8. nädalal statistiliselt oluliselt suurem võrreldes platseeboga nii uuringus UC‑I (18% *vs.* 9%, p = 0,031) kui ka uuringus UC‑II (17% *vs.* 9%, p = 0,019). Neist uuringus UC‑II osalenud adalimumabiga ravitud patsientidest, kes olid saavutanud 8. nädalaks ravivastuse, olid 21/41 (51%) 52. nädalal remissioonis.

Uuringus UC‑II osalenute üldtulemused on esitatud tabelis 23.

**Tabel 23. Ravivastus, remissioon ja limaskesta paranemine uuringus UC‑II (patsientide protsent)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg**  **igal teisel nädalal** |
| **52. nädal** | **N = 246** | **N = 248** |
| Kliiniline ravivastus | 18% | 30%\* |
| Kliiniline remissioon | 9% | 17%\* |
| Limaskesta paranemine | 15% | 25%\* |
| Patsiendid, kelle remissioon on steroidideta püsinud ≥ 90 päevaa | 6% | 13%\* |
|  |  |  |
| **8. ja 52. nädal** | **(N = 140)** | **(N = 150)** |
| Püsiv ravivastus | 12% | 24%\*\* |
| Püsiv remissioon | 4% | 8%\* |
| Püsiv limaskesta paranemine | 11% | 19%\* |
| Kliiniline remissioon: Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1  Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine uuringueelsega võrreldes ≥ 3 punkti ja ≥ 30% pluss rektaalveritsuste alamskoori [*rectal bleeding subscore*, RBS] vähenemine ≥ 1 või RBS‑i absoluutväärtus 0 või 1  \* p < 0,05; adalimumabi *vs.* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  \* p < 0,001; adalimumabi *vs.* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus  a Nendest, kes said ravi alguses kortikosteroide | | |

Kõigist patsientidest, kes olid saavutanud ravivastuse 8. nädalal, oli 52. nädalal ravivastus 47%‑l, remissioon 29%‑l, limaskestade paranemine 41%‑l ja 20% olid püsinud steroidivabana remissioonis ≥ 90 päeva.

Ligikaudu 40% uuringus UC‑II osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF‑i vastasele ravile infliksimabiga. Võrreldes TNF‑i vastast ravi mittesaanud patsientidega oli neil patsientidel adalimumabi efektiivsus vähenenud. Nendest patsientidest, kes ei olnud eelnevale TNF‑i vastasele ravile allunud, saavutas 52. nädalaks remissiooni 3% platseebot ja 10% adalimumabi saanud patsientidest.

Uuringutes UC‑I ja UC‑II osalenud patsientidel oli võimalus osaleda pikaajalises avatud jätku-uuringus (UC‑III). Osalise Mayo skoori järgi püsis 3‑aastase adalimumabiga ravi järel kliiniline remissioon 75% (301/402) patsientidest.

*Hospitaliseerimise sagedus*

52 nädalat kestnud uuringute UC‑I ja UC‑II jooksul täheldati, et adalimumabi ravirühmas oli platseeborühmaga võrreldes vähem nii mis tahes põhjusel hospitaliseerimisi kui ka haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi. Mis tahes põhjusel hospitaliseerimiste sagedus oli adalimumabi ravirühmas 0,18 patsiendiaasta kohta *vs.* 0,26 patsiendiaasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 patsiendiaasta kohta *vs.* 0,22 patsiendiaasta kohta.

*Elukvaliteet*

Uuringus UC‑II saavutati adalimumabiga raviga IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) skoori paranemine.

*Uveiit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (UV I ja II). Patsientidele manustati platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10…60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid uuringu alguses haiguse kontrolli all hoidmiseks pikaajalist kortikosteroidravi (suukaudset prednisooni 10…35 mg ööpäevas). Patsiendid läbisid seejärel annuse kohustusliku järkjärgulise vähendamise kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 19. nädalal.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumist määratleti kui mitmekomponendilist tulemusnäitajat, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Patsiendid, kes lõpetasid uuringud UV I ja UV II said registreeruda kontrollita pikaajalisse jätku-uuringusse, mille esialgne planeeritud kestus oli 78 nädalat. Patsientidel lubati jätkata uuringuravimi kasutamist pärast 78. nädalat, kuni neil oli juurdepääs adalimumabile.

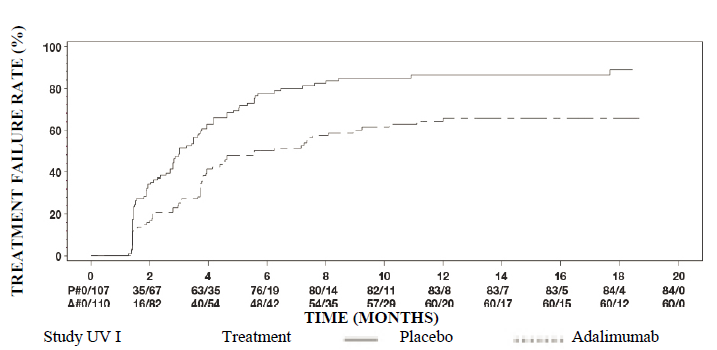
*Kliiniline ravivastus*

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 24). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

**Tabel 24. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüs**  **Ravi** | **N** | **Ebaõnnestumine**  **N (%)** | **Mediaanaeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HRa CI 95%** | ***P‑*väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II** | | | | | | |
| Esmane analüüs (ITT) | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Märkus. ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) loeti episoodiks. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.  a HR adalimumabi *vs.* platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.  b 2‑poolne *P*‑väärtus logaritmilisest astaktestist.  c NE = ei saa hinnata. Episoode esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest. | | | | | | |

**Joonis 2. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II)**



**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**

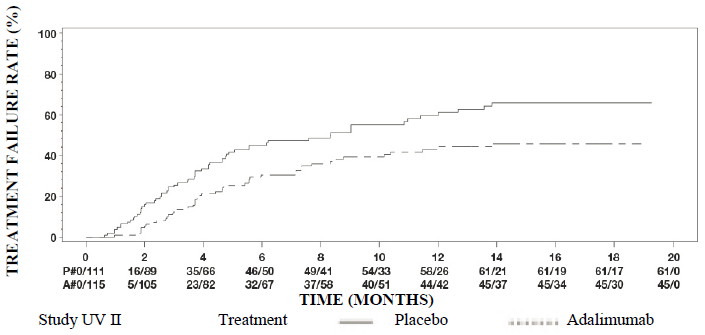
Uuring UV I

Adalimumab

Platseebo

Ravi

**AEG (KUUDES)**



**RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)**

Adalimumab

Platseebo

Ravi

Uuring UV II

**AEG (KUUDES)**

Märkus. P# = platseebo (episoodide arv / ohustatute arv); A# = adalimumab (episoodide arv / ohustatute arv).

Uuringus UV I täheldati ravi ebaõnnestumise iga komponendi puhul statistiliselt olulisi erinevusi adalimumabi kasuks võrreldes platseeboga. Uuringus UV II täheldati statistiliselt olulisi erinevusi ainult nägemisteravuse puhul, kuid teised komponendid olid arvuliselt adalimumabi kasuks.

Uuringute UV I ja UV II kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 uuritavast peeti 60 uuritavat mittesobivateks (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning jäeti efektiivsuse põhianalüüsist välja. Allesjäänud 363 patsiendist läbisid 269 hinnatavat patsienti 78‑nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) ja said samaaegset ravi steroididega annuses ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

*Elukvaliteet*

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades küsimustikku NEI VFQ‑25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt olulise keskmise erinevusega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

Ravi ajal adalimumabiga võivad tekkida adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumist seostatakse adalimumabi kiirenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes uuringus (pJIA I ja II) aktiivse polüartikulaarse või polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle puhul JIA alguse tüüp oli varieeruv (kõige sagedamini oli tegemist reumatoidfaktor-negatiivse või -positiivse polüartriidi ja edasiarenenud oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4…17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead-in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX‑iga (metotreksaadiga) ravitavad või MTX‑iga mitteravitavad. MTX‑iga mitteravitavate rühma patsiendid kas ei olnud varem üldse saanud ravi MTX‑iga või olid lõpetanud ravi MTX‑iga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) ja/või prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 25.

**Tabel 25. Patsientide vanuseline jaotus ja adalimumabi saadud annus OL LI faasis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vanuserühm** | **Patsientide arv uuringu alguses**  **n (%)** | **Väikseim, mediaanne ja suurim annus** |
| 4…7 aastat | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8…12 aastat | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13…17 aastat | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste ACR‑i 6 põhikriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest ≥ 30%, ≥ 2 aktiivse artriidiga liigest ja 6 kriteeriumist mitte enam kui 1 paranemine > 30%. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 26. Laste ACR 30 ravivastused JIA uuringus**

| **Rühm** | **MTX** | | **Ilma MTX‑ita** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Faas** |  | |  | |
| OL LI 16 nädalat |  | |  | |
| Laste ACR 30 ravivastus (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Efektiivsuse tulemusnäitajad | | | | |
| Topeltpime faas 32 nädalat | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Platseebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Platseebo  (N = 28) |
| Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuksa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Mediaanaeg haiguse ägenemiseni | > 32 nädalat | 20 nädalat | > 32 nädalat | 14 nädalat |
| a Laste ACR 30/50/70 ravivastused 48. nädalal on oluliselt suuremad kui platseeboga ravitud patsientidel.  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

Nende hulgast, kellel ilmnes ravivastus 16. nädalal (n = 144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 ravivastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanuserühma 4...12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanuserühma 13...17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldised ravivastused olid valdavalt paremad ning antikehad tekkisid väiksemal hulgal patsientidel, kui neid raviti adalimumabi ja MTX‑i kombinatsiooniga võrreldes adalimumabi monoteraapiaga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX‑iga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX‑i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2...< 4 aastat või 4‑aastased ja vanemad kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX‑i, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA‑sid.

Laste ACR 30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR 50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3%/61,3%/38,7% ja 83,3%/73,3%/36,7%. 24. nädalal ravile allunud (laste ACR 30) patsientidest (n = 27 patsienti 30‑st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu selle aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 nädalat või kauem.

*Entesiidiga seotud artriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid randomiseeriti saama 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädalat adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta maksimaalselt kuni 40 mg. Esmane tulemusnäitaja oli aktiivse artriidi nähtudega (turse, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon, või liigesed, mille liikuvus oli piiratud pluss valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26 uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31‑st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiseste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, turses liigeste arv, laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

*Naastuline psoriaas lastel*

Adalimumabi efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 114 vähemalt 4‑aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Physician’s Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus > 20% või BSA haaratus > 10%, kui lesioonid on väga paksud, või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

Patsientidele manustati adalimumabi annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1…0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX‑i.

**Tabel 27. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsuse tulemused 16. nädalal**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: puhas/minimaalnec | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotreksaat  b p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX  c p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX | | |

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ravivastuse ja kellel oli PGA hinnang „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning neid jälgiti haiguse üle kontrolli kadumise suhtes (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat, ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltpimedal perioodil: PASI 75 ravivastus 78,9% (15 uuritaval 19‑st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10 uuritaval 19‑st).

PASI 75 ja PGA („puhas“ või „minimaalne“) ravivastused säilisid uuringu avatud faasis veel kuni 52 nädala jooksul ilma uute ohutusalaste leidudeta.

*Mädane hidradeniit noorukitel*

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabiga kliinilisi uuringuid tehtud. Adalimumabi efektiivsuse prognoosimisel mädase hidradeniidiga noorukite ravis on lähtutud mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel demonstreeritud efektiivsusest ja ekspositsiooni-ravivastuse suhtest ning tõenäosusest, et haiguse kulg, patofüsioloogia ja ravimi toimed on ekspositsiooni samade väärtuste puhul põhiliselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mädase hidradeniidiga noorukitele soovitatava adalimumabi annuse ohutus põhineb adalimumabi teiste näidustuste korral täheldatud ohutusprofiilil nii täiskasvanutele kui ka lastele sarnaste või sagedamini manustatavate annuste puhul (vt lõik 5.2).

*Crohni tõbi lastel*

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 lapsel vanusevahemikus 6...17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratletud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn’s Disease Activity Index*, PCDAI) skoor > 30. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve tavaravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või isikud, kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuritavad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehakaalul: 160 mg 0‑nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuritavatel kehakaaluga ≥ 40 kg ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehakaaluga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1 : 1 vahekorras saama ravi nende kehakaalu järgi kas väikse annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on esitatud tabelis 28.

**Tabel 28. Säilitusskeem**

| **Patsiendi kehakaal** | **Väike annus** | **Standardannus** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg igal teisel nädalal | 20 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | 20 mg igal teisel nädalal | 40 mg igal teisel nädalal |

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise remissiooni ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algväärtusega) määrad on esitatud tabelis 29. Kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamise määrad on toodud tabelis 30.

**Tabel 29. Laste CD uuring – PCDAI kliiniline remissioon ja ravivastus**

|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p‑väärtus\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline remissioon | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus. | | | |

**Tabel 30. Laste CD uuring – kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ravi katkestamine ja fistulite remissioon**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Väike annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p‑väärtus1** |
| **Kortikosteroididega ravi katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatoritega ravi katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite remissioon3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. nädal | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. nädal | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p‑väärtus võrdluses standardannus *versus* väike annus.  2 Ravi immunosupressantidega võis katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringuarsti äranägemisel, kui uuritav vastas kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.  3 Määratud kui kõigi nende fistulite sulgumine, mis lekkisid ravi alguses vähemalt kahel järjestikusel visiidil pärast ravi algust. | | | |

Statistiliselt olulist kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

Statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes ravi algusega täheldati mõlemas ravirühmas ka elukvaliteedi parameetrite osas (sh IMPACT III).

Sada patsienti (n = 100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50 uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0% (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

*Haavandiline koliit lastel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus 93 mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga lapsel vanuses 5…17 aastat (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3 punkti, mis oli kinnitatud endoskoopia tulemuste keskse hindamisega), kes ei saavutanud tavaraviga piisavat ravivastust või kellel esines selle ravi suhtes talumatus. Ligikaudu 16% uuringus osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF‑i vastasele ravile. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamisel kortikosteroide, lubati pärast 4. nädalat kortikosteroididega ravi vähendada.

Uuringu induktsiooniperioodil randomiseeriti 77 patsienti vahekorras 3 : 2 saama topeltpimedat ravi adalimumabi induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal või induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseeboga 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal. Mõlemad rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Pärast uuringu ülesehituse muutmist said ülejäänud 16 patsienti, kes kaasati induktsiooniperioodil, 0- ja 1. nädalal avatud ravi adalimumabi induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 2. nädalal 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg).

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus Mayo osalise skoori järgi (*Partial Mayo Score*, PMS; määratletud kui PMS‑i vähenemine ≥ 2 punkti ja ≥ 30% võrreldes algväärtusega), saama võrdselt kas topeltpimedat säilitusravi adalimumabi annusega 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal või säilitusannust 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringu ülesehituse muutmist randomiseeriti 12 täiendavat patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus PMS‑i järgi, saama platseebot, kuid neid ei kaasatud efektiivsuse kinnitavasse analüüsi.

Haiguse ägenemine määratleti kui PMS‑i suurenemine vähemalt 3 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 0…2), vähemalt 2 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 3…4) või vähemalt 1 punkt (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 5…6).

Patsiendid, kes vastasid 12. nädalal või hiljem haiguse ägenemise kriteeriumidele, randomiseeriti saama taasinduktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) või 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) ja jätkasid hiljem ravi nende vastava säilitusannuse raviskeemi järgi.

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline remissioon PMS‑i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, sh ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline remissioon FMS‑i järgi (*Full Mayo Score*, täielik Mayo skoor) (määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 52. nädalal patsientidel, kellel saavutati 8. nädalal PMS‑i järgi kliiniline ravivastus.

Kliinilise remissiooni osakaal 8. nädalal PMS‑i järgi iga adalimumabi topeltpimeda induktsioonravi rühma patsientidel on esitatud tabelis 31.

**Tabel 31. Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal / platseebo 1. nädalal**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal ja 1. nädalal**  **N** **=** **47** |
| Kliiniline remissioon | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Ei hõlma adalimumabi avatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  1. märkus: mõlemad induktsioonravi rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal väärtused puudusid, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks. | | |

52. nädalal hinnati patsientidel, kes said topeltpimedas rühmas adalimumabi säilitusannuse maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg), 8. nädalal ravile reageerinute hulgas kliinilist remissiooni FMS‑i järgi, 8. nädalal ravile reageerinute hulgas kliinilist ravivastust FMS‑i järgi (määratletud kui Mayo skoori vähenemine ≥ 3 punkti ja ≥ 30% võrreldes algväärtusega), 8. nädalal ravile reageerinute hulgas limaskestade paranemist (määratletud kui Mayo endoskoopia alamskoor ≤ 1), 8. nädalal ravile mittereageerinute hulgas kliinilist remissiooni FMS‑i järgi ja 8. nädalal ravile reageerinute hulgas ilma kortikosteroidideta FMS-i järgi remissiooni saavutanud uuritavate osakaalu (tabel 32).

**Tabel 32. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal**

|  | **Adalimumaba**  **maksimaalselt 40** **mg igal teisel nädalal**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **maksimaalselt 40** **mg igal nädalal**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Kliiniline ravivastus PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Limaskestade paranemine PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Kliiniline remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile mittereageerinute hulgas | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Kortikosteroidideta saavutatud remissioon PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgasc | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal

b Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

c Patsientide puhul, kes said uuringu alguses samaaegselt kortikosteroide

Märkus: patsiendid, kellel 52. nädalal väärtused puudusid või kes randomiseeriti saama kas taasinduktsioon- või säilitusravi, loeti 52. nädala tulemusnäitajate puhul ravile mittereageerinuteks.

Täiendavad uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliiniline ravivastus laste haavandilise koliidi aktiivsuse skoori indeksi järgi (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (määratletud kui PUCAI vähenemine ≥ 20 punkti võrreldes algväärtusega) ja kliiniline remissioon PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. nädalal ja 52. nädalal (tabel 33).

**Tabel 33. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **8. nädal** | |
| **Adalimumaba**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal / platseebo 1. nädalal**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **maksimaalselt 160 mg 0‑nädalal ja 1. nädalal**  **N** **=** **47** |
| Kliiniline remissioon PUCAI järgi | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi | 15/30 (50,0%) | 32/47 (68,1%) |
|  | **52. nädal** | |
| **Adalimumabd**  **maksimaalselt 40** **mg igal teisel nädalal**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **maksimaalselt 40** **mg igal nädalal**  **N** **=** **31** |
| Kliiniline remissioon PUCAI järgi PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS‑i järgi 8. nädalal ravile reageerinute hulgas | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

c Ei hõlma adalimumabi avatud induktsioonannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0‑nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal

e Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

1. märkus: mõlemad induktsioonravi rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).

2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal väärtused puudusid, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks.

3. märkus: patsientidel, kellel 52. nädalal väärtused puudusid või kes randomiseeriti saama taasinduktsioon- või säilitusravi, loeti 52. nädala tulemusnäitajate osas ravile mittereageerinuteks.

Adalimumabiga ravitud patsientidest, kes said säilitusperioodil taasinduktsioonravi, saavutas 2/6 (33%) FMS‑i järgi 52. nädalal kliinilise ravivastuse.

*Elukvaliteet*

Adalimumabiga ravitud rühmade puhul täheldati IMPACT III ja hooldaja hinnatud töövõime ja aktiivsuse vähenemise (*Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) skoorides kliiniliselt olulist paranemist võrreldes algväärtusega.

Adalimumabiga ravitud rühmades täheldati igal nädalal maksimaalse suure säilitusannuse 40 mg (0,6 mg/kg) manustanud uuritavatel kasvukiiruse kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega ja kehamassiindeksi kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega.

*Uveiit lastel*

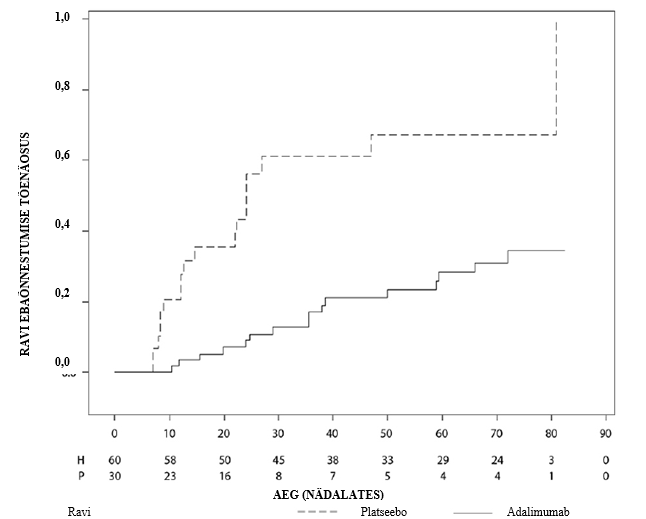
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA‑ga seostatud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2...< 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (patsiendid kehakaaluga < 30 kg) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg ravi ebaõnnestumiseni. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

*Kliiniline ravivastus*

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 3, P < 0,0001 logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseebot saanud uuritavatel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuritavatel, sest ravi ebaõnnestus vähem kui pooltel nendest uuritavatest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Joonis 3. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus**



Märkus. P = platseebo (ohustatute arv); H = adalimumab (ohustatute arv).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25…10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (~40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11…15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5…6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31…96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegselt metotreksaati manustamata) ja 8…9 μg/ml (metotreksaadi samaaegse manustamise korral). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

Pärast 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (JIA) patsientidele vanuses 4...17 aastat oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48. nädal) seerumis 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2...< 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m2, oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon seerumis 6,0 ± 6,1 μg/ml (CV 101%) adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 7,9 ± 5,6 μg/ml (CV 71,2%) adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse annuse 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) manustamist entesiidiga seotud artriidiga 6…17‑aastastele patsientidele oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon (väärtused mõõdetud 24. nädalal) seerumis 8,8 ± 6,6 μg/ml adalimumabi manustamisel ilma samaaegse metotreksaadita ja 11,8 ± 4,3 μg/ml adalimumabi ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidele oli keskmine (± SD) madalaim püsikontsentratsioon 68. nädalal 8,0 ± 4,6 μg/ml.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli ravimi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal (annuses 40 mg igal teisel nädalal) 5 μg/ml.

Pärast 0,8 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 7,4 ± 5,8 μg/ml (CV 79%).

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0‑nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 7…8 μg/ml teisel ja neljandal nädalal. Adalimumabi manustamisel annuses 40 mg igal nädalal oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon 12...36. nädalal ligikaudu 8…10 μg/ml.

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks mädase hidradeniidiga noorukitel kasutati populatsiooni farmakokineetika modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Soovitatav annus mädase hidradeniidiga noorukitele on 40 mg igal teisel nädalal. Kuna adalimumabi ekspositsiooni võib mõjutada keha suurus, võib suurema kehakaalu ja ebapiisava ravivastusega noorukitel suurendada annust täiskasvanutele soovitatava annuseni 40 mg igal nädalal.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodi jooksul adalimumabi 80 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 40 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodi jooksul saavutatakse adalimumabi 160 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 80 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist minimaalset püsikontsentratsiooni ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said adalimumabi 40 mg säilitusannuse igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsioonannus avatud uuringus olenevalt kehakaalust (piiriks oli 40 mg) 0‑nädalal ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 kg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1 : 1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või väikest annust (20/10 mg igal teisel nädalal) olenevalt kehakaalust. 4. nädalal saavutatud adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon seerumis oli 15,7 ±6,6 μg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6 ±6,1 μg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

Patsientidel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (± SD) minimaalne kontsentratsioon 52. nädalal 9,5 ±5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5 ± 2,2 μg/ml väikese annuse rühmas. Keskmine minimaalne kontsentratsioon püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kellel suurendati annustamissagedust režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (± SD) kontsentratsioon seerumis 52. nädalal 15,3 ±11,4 μg/ml (40/20 mg igal nädalal) ja 6,7 ±3,5 μg/ml (20/10 mg igal nädalal).

Haavandilise koliidiga patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodi jooksul adalimumabi 160 mg küllastusannusega 0‑nädalal, millele järgneb adalimumabi 80 mg annus 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist minimaalset püsikontsentratsiooni ligikaudu 8 μg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said adalimumabi 40 mg säilitusannuse igal teisel nädalal.

Pärast kehakaalupõhise annuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal haavandilise koliidiga lastele oli adalimumabi keskmine minimaalne püsikontsentratsioon seerumis 52. nädalal 5,01 ± 3,28 μg/ml. Patsientidel, kes said igal nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg), oli adalimumabi keskmine püsikontsentratsioon seerumis (± SD) 52. nädalal 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamisega 0‑nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmine püsikontsentratsiooni 8…10 μg/ml.

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetika modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6‑aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli ja simulatsiooni põhjal ennustati, et adalimumabi ekspositsioon ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, on võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, mädane hidradeniit noorukitel ja Crohni tõvega ning haavandilise koliidiga lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg).

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist seost plasmakontsentratsioonide ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest laste ACR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 μg/ml (95% CI: 1…6 μg/ml).

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõestati adalimumabi ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos kontsentratsiooni ja efektiivsuse puhul vastavalt PASI 75 ravivastusega ja PGA hinnanguga „puhas“ kuni „minimaalne“. PASI 75 ravivastused ja PGA hinnangud „puhas“ kuni „minimaalne“ sagenesid adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisel, mõlemad sarnase näiva EC50‑ga, mis oli ligikaudu 4,5 μg/ml (95% CI vastavalt 0,4…47,6 ja 1,9…10,5).

Eritumine

Enam kui 1300 RA‑ga patsiendilt saadud andmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi näivat kiiremat kliirensit kehakaalu suurenemise korral. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega) sisaldus seerumis oli väiksem nendel patsientidel, kellel olid adalimumabivastased antikehad määratavad.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse / perinataalse arengu loomkatse on tehtud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9…17 makaaki rühmas), ning ei leitud mingeid tõendeid adalimumabist tingitud kahjulikku toime kohta loodetele. Adalimumabiga ei ole tehtud kartsinogeensusuuringuid ega fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse tavahindamist, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristreaktiivsus närilise TNF‑iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

L‑histidiin

L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Sahharoos

Edetaatdinaatriumdihüdraat

L‑metioniin

Polüsorbaat 80

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel või pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Amsparity süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 30 päeva. Süstalt või pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning see tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud 30 päeva jooksul.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

Amsparity 40 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (klorobutüülkummi) ja nõelakattega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel (0,8 ml steriilset lahust) ja 2 alkoholipadjakest, süstel on blisterpakendis.
* 2 süstlit (0,8 ml steriilset lahust) ja 2 alkoholipadjakest, kumbki süstel on blisterpakendis.
* 4 süstlit (0,8 ml steriilset lahust) ja 4 alkoholipadjakest, kõik süstlid on blisterpakendis.
* 6 süstlit (0,8 ml steriilset lahust) ja 6 alkoholipadjakest, kõik süstlid on blisterpakendis.

Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis

Amsparity 40 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas pen-süstlis, mis sisaldab süstlit, mida patsient saab ise kasutada. Pen-süstlis olev süstal on tehtud I tüüpi klaasist ning sellel on kolvistopper (bromobutüülkummist) ja nõelakattega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 pen-süstel (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega
* 2 pen-süstlit (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega
* 4 pen-süstlit (0,8 ml steriilset lahust) koos 4 alkoholipadjakesega
* 6 pen-süstlit (0,8 ml steriilset lahust) koos 6 alkoholipadjakesega

Kõik ravimvormid või pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2024

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**II LISA**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

# A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Wyeth BioPharma

Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

One Burtt Road

Andover, MA 01810

Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

# C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

# D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
* **Riski minimeerimise lisameetmed**

Patsiendi teabekaart (täiskasvanutele ja lastele) sisaldab järgnevat olulist informatsiooni:

- infektsioonid, kaasa arvatud tuberkuloos

- vähkkasvajad

- närvisüsteemi probleemid

- vaktsineerimised.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 20 mg süstelahus süstlis

adalimumab

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 20 mg adalimumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amsparity 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTERPAKENDI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 20 mg süstelahus süstlis

adalimumab

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Säilitusalane teave vt pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**SÜSTLA SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Amsparity 20 mg süstelahus

adalimumab

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

20 mg/0,4 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus

adalimumab

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

Sisaldab 2 karpi, mõlemad on ette nähtud ainult ühekordseks süsteks

**Üks karp sisaldab järgmist:**

1 viaal

1 steriilne süstal

1 steriilne nõel

1 steriilne viaaliadapter

2 alkoholipadjakest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lastel kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**SISEMINE KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus

adalimumab

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal

1 steriilne süstal

1 steriilne nõel

1 steriilne viaaliadapter

2 alkoholipadjakest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Amsparity 40 mg/0,8 ml süstevedelik

adalimumab

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

40 mg/0,8 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

adalimumab

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 süstel

2 alkoholipadjakest

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

4 süstlit

4 alkoholipadjakest

6 süstlit

6 alkoholipadjakest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amsparity 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTERPAKENDI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis

adalimumab

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Säilitusalane teave vt pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**SÜSTLA SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Amsparity 40 mg süstelahus

adalimumab

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

40 mg/0,8 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis

adalimumab

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks 0,8 ml pen‑süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 pen‑süstel

2 alkoholipadjakest

2 pen‑süstlit

2 alkoholipadjakest

4 pen‑süstlit

4 alkoholipadjakest

6 pen‑süstlit

6 alkoholipadjakest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida pen‑süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amsparity 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**PEN‑SÜSTLI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Amsparity 40 mg süstelahus

adalimumab

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

40 mg/0,8 ml

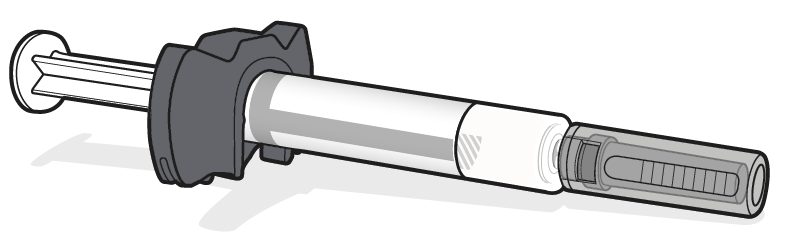
**6. MUU**

# B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Amsparity 20 mg süstelahus süstlis**

adalimumab



**Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie lapse arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne lapsel Amsparity’ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaartiendaga või oma lapsega kaasas.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
* Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
* Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps hakkab kasutama Amsparity’t
3. Kuidas Amsparity’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Amsparity’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse**

Amsparity sisaldab toimeainena adalimumabi, mis avaldab toimet teie lapse organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile).

Amsparity on ette nähtud alljärgnevate põletikuliste haiguste raviks:

* + polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
  + entesiidiga seotud artriit lastel
  + naastuline psoriaas lastel
  + Crohni tõbi lastel
  + soonkestapõletik lastel

Amsparity toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad organismis spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga blokeerib Amsparity selle valgu toime ja vähendab nende haiguste korral esinevat põletikku.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseeas.

Amsparity’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2…17‑aastastel lastel. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid (haiguse kulgu mõjutavaid) ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks Amsparity.

Entesiidiga seotud artriit lastel

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele entesiidiga seotud artriidi raviks Amsparity.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel tekivad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Amsparity’t kasutatakse raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4…17 aastat, kelle puhul paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse Crohni tõve raviks lastel ja noorukitel vanuses 6…17‑aastastel.

Kui teie lapsel on Crohni tõbi, antakse talle esmalt teisi ravimeid. Kui teie lapse ravivastus nendele ravimitele ei ole piisav, määratakse teie lapsele Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne uveiit ehk soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Amsparity toimel põletik väheneb.

Amsparity’t kasutatakse laste kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2‑aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Amsparity.

**2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps hakkab kasutama Amsparity’t**

**Amsparity’t ei tohi kasutada**

* + kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui teie lapsel on raske infektsioon (nakkushaigus), sealhulgas aktiivne tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või oportunistlikud infektsioonid (nõrgestatud immuunsüsteemiga seotud ebatavalised infektsioonid). Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
  + kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Amsparity kasutamist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

On tähtis, et teie ja teie lapse arst märgiks üles teie lapse ravimi nime ja partiinumbri.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, turse või lööve, ärge rohkem Amsparity’t süstige ja võtke kohe ühendust oma lapse arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teie lapsel esineb infektsioon, sealhulgas pikaajaline või piirdunud infektsioon (nt jalahaavand), konsulteerige enne Amsparity kasutamist oma lapse arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.
  + Amsparity’ga ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie lapsel on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla rasked, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite põhjustatud infektsioonid või oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised nakkustekitajad) ja sepsis (veremürgistus). Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie lapse arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

* + Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib teie lapse arst teie last enne Amsparity’ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab põhjalikku meditsiinilist hindamist, sealhulgas teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist, ja sõeluuringute tegemist (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliinproov). Nende uuringute tegemine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse patsiendi teabekaardile.
  + Väga tähtis on arstile teatada, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui teie laps on olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teie lapsel on aktiivne tuberkuloos, siis ei tohi Amsparity’t kasutada.
  + Teie lapsel võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui ta sai tuberkuloosi ennetavat ravi.
  + Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kehakaalu vähenemine, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, teatage sellest kohe oma lapse arstile.

Reisimine / infektsioonide kordumine

* + Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on elanud või reisinud piirkondades, kus esineb sageli selliseid seeninfektsioone nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos.
  + Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on põdenud üha korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Amsparity’ga ravi ajal peate koos lapse arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma lapse arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

B‑hepatiit

* Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on B‑hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV‑sse. Teie lapse arst peab teie lapsele HBV suhtes analüüse tegema. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps kasutab teisi immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline ravi või hambaravi

* + Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, teatage oma lapse arstile, et teie laps kasutab Amsparity’t. Teie lapse arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teie lapsel on või tekib demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat eralduskihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab teie lapse arst, kas ta tohib Amsparity’t kasutada või ravi Amsparity’ga jätkata. Teatage kohe oma lapse arstile, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud haigust tekitavaid baktereid või viiruseid, mis võivad tekitada infektsioone ja mida ei tohi Amsparity’ga ravi ajal manustada. Pidage enne lapsele mis tahes vaktsiini manustamist nõu oma lapse arstiga. On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastele enne Amsparity’ga ravi alustamist tehtud kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised. Kui teie laps sai raseduse ajal Amsparity’t, võib tema sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud Amsparity annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate tema lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et teie laps sai raseduse ajal Amsparity’t, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teie lapsel on või on kunagi olnud raske südamehaigus, on tähtis teatada sellest lapse arstile. Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ning ta saab ravi Amsparity’ga, peab lapse arst tema seisundit hoolikalt jälgima. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe lapse arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie lapse organismil võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekib kergesti verevalumeid või verejookse või ta on väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma lapse arstiga. Teie lapse arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

* + Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud vähkkasvajaid. Raskema reumatoidartriidiga inimestel, kes on põdenud haigust pikka aega, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi pahaloomuline kasvaja) või leukeemia (vererakkude ja luuüdi vähkkasvaja) tekkeks. Kui teie laps kasutab Amsparity’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud vähelevinud ja rasket lümfoomi vormi. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga. Teatage oma lapse arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või 6‑merkaptopuriini koos Amsparity’ga.
  + Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahavähke. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha piirkonnad või muutub vanade kahjustuskollete välimus, teatage sellest oma lapse arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (teatud kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, on esinenud peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, pidage nõu oma lapse arstiga, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teie lapsele sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Harvadel juhtudel võib ravi Amsparity’ga põhjustada luupusetaolist sündroomi. Võtke ühendust oma lapse arstiga, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv, selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

**Muud ravimid ja Amsparity**

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või võib võtta mis tahes muid ravimeid.

Amsparity’t võib võtta koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (nt sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA‑d).

Suurenenud riski tõttu raskete infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Amsparity’t võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teisteks võimalikeks farmakoloogilisteks koostoimeteks võib olla suurenenud, ei ole adalimumabi ega ka teisi TNF‑i antagoniste soovitatav kasutada koos anakinra või abatatseptiga. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma lapse arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

Teie laps peab kaaluma piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi Amsparity’ga.

Kui teie laps on rase, arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu tema arstiga.

Amsparity’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Amsparity’t võib kasutada imetamise ajal.

Kui teie laps saab raseduse ajal Amsparity’t, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate enne vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele tema rasedusaegsest ravist Amsparity’ga ravist. Lisateave vaktsiinide kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Amsparity mõjutab kergelt teie lapse autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

**Amsparity sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,08 mg polüsorbaat80 ühes 0,4 ml üheannuselises süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

**Amsparity sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**3. Kuidas Amsparity’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Alljärgnevas tabelis on näidatud Amsparity soovitatavad annused heaks kiidetud näidustustel kasutamiseks. Kui teie laps vajab erinevat annust, võib teie lapse arst määrata mõne teise Amsparity tugevuse.

Amsparity’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

| **Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem | 40 mg igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

| **Entesiidiga seotud artriit lastel** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem | 40 mg igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

| **Naastuline psoriaas lastel** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem | Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem.  Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4....17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem.  Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |

| **Crohni tõbi lastel** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem | Algannus on 80 mg, millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie lapse arst määrata algannuse 160 mg, millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast.  Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie lapse arst võib suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg | Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Teie lapse arst võib suurendada annuse manustamise sagedust 20 mg‑ni igal nädalal. |

| **Uveiit lastel** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal | Teie arst võib määrata algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal.  Amsparity’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem | 40 mg igal teisel nädalal | Teie arst võib määrata algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal.  Amsparity’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Amsparity’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Amsparity süstimise kohta on käesoleva infolehe lõpus lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Amsparity’t rohkem, kui ette nähtud**

Kui te süstite Amsparity’t kogemata sagedamini kui peaks, võtke kohe ühendust oma lapse arstiga või apteekriga ja selgitage, et teie laps on saanud rohkem ravimit kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui te unustate Amsparity’t kasutada**

Kui te unustate oma lapsele Amsparity’t süstida, süstige Amsparity annus niipea, kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage lapsele algselt ettenähtud päeval, nagu juhul, kui te ei oleks vahepealset annust unustanud.

**Kui teie laps lõpetab Amsparity kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks Amsparity’ga peab olema tehtud koos lapse arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie lapse haiguse sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Amsparity süsti.

**Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda alljärgnevat nähtu:

* raske lööve, nõgestõbi või allergilise reaktsiooni muud nähud
* näo, käte, jalgade turse
* hingamis- või neelamisraskus
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arstile teatada niipea kui võimalik:**

* infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha
* närviprobleemide sümptomid, nagu surin, tuimus, topeltnägemine või käe või jala nõrkus
* nahavähi nähud, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane
* verehaigustele viitavad nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud nähud ja sümptomid võivad olla tingitud adalimumabi kasutamisel täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimetest.

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus)
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik)
* peavalu
* kõhuvalu
* iiveldus ja oksendamine
* nahalööve
* valu lihastes või liigestes.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
* sooleinfektsioonid (sh gastroenteriit)
* nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
* kõrvainfektsioonid
* suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
* suguteede infektsioonid
* kuseteede infektsioon
* seeninfektsioonid
* liigeste infektsioonid
* healoomulised kasvajad
* nahavähk
* allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
* vedelikupuudus
* tujukõikumised (sh depressioon)
* ärevus
* unehäired
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
* migreen
* närvijuure pitsumise sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu)
* nägemishäired
* silmapõletik
* silmalau põletik ja silmade turse
* vertiigo (tunne, nagu ruum pöörleks)
* südamepekslemise tunne
* kõrge vererõhk
* õhetus
* verevalum (hüübinud verest tingitud paistetus)
* köha
* astma
* õhupuudus
* seedetrakti verejooks
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
* maohappe tagasivoolu haigus
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
* sügelus
* sügelev lööve
* verevalumid
* nahapõletik (nt ekseem)
* sõrme- ja varbaküünte murdumine
* suurenenud higistamine
* juuste väljalangemine
* psoriaasi uus avaldumine või halvenemine
* lihasespasmid
* veri uriinis
* neeruprobleemid
* valu rinnus
* turse (vedeliku kogunemine organismis, mis põhjustab haaratud kudede paistetust)
* palavik
* vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
* haavade aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* oportunistlikud (ebatavalised) infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigustele on vähenenud)
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
* silmainfektsioonid
* bakteriaalsed infektsioonid
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
* vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk)
* immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
* vaskuliit (veresoonte põletik)
* treemor (värisemine)
* neuropaatia (närvikahjustus)
* ajuinfarkt (insult)
* kahelinägemine
* kuulmislangus, sumin kõrvus
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, näiteks jätab lööke vahele
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas
* südameinfarkt
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja verehüüve, veresoone ummistus
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletik)
* kopsuemboolia (kopsuarteri ummistus)
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine kopsukelmeõõnde)
* kõhunäärmepõletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
* raskused neelamisel
* näo turse (näo paistetus)
* sapipõie põletik, kivid sapipõies
* rasvmaks (rasva kuhjumine maksarakkudesse)
* öine higistamine
* armid
* ebatavaline lihaskoe lagunemine
* süsteemne erütematoosne luupus (immuunsüsteemi häire, sealhulgas naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
* unehäired
* impotentsus
* põletikud.

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* leukeemia (vere ja luuüdi vähk)
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
* hulgiskleroos
* närvide häired (nt silma nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasenõrkust, ebatavalisi aistinguid, surinat kätes ja ülakehas)
* süda lõpetab pumpamise
* kopsufibroos (kopsude armistumine)
* sooleperforatsioon ehk soolemulgustus (auk sooleseinas)
* hepatiit (maksapõletik)
* B‑hepatiidi infektsiooni ägenemine (reaktivatsioon)
* autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
* Stevensi-Johnsoni sündroom (gripisarnaste sümptomite ja villilise lööbega eluohtlik reaktsioon)
* allergilise reaktsiooniga seotud näoturse (paistetus)
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
* luupusetaoline sündroom
* angioödeem (piirdunud nahaturse)
* lihhenoidne nahareaktsioon (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

* hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga)
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp)
* Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.
* maksapuudulikkus
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub lihasenõrkuse ja sellega kaasneva nahalööbena)
* kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil. Need on:

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede väike arv
* vere punaliblede väike arv
* lipiididesisalduse (rasvade) suurenemine veres
* maksaensüümide suurenenud aktiivsus.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede suur arv
* vereliistakute väike arv veres
* kusihappesisalduse suurenemine veres
* ebatavaline naatriumisisaldus veres
* väike kaltsiumisisaldus veres
* väike fosfaatidesisaldus veres
* suur suhkrusisaldus veres
* laktaadi dehüdrogenaasi suur aktiivsus veres
* autoantikehad veres
* väike kaaliumisisaldus veres.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide väike arv.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Amsparity’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Teine hoidmisvõimalus

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Amsparity süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva - veenduge, et süstel oleks valguse eest kaitstud. Kui süstal on külmkapist välja võetud ja seda hoitakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 30 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstal esimest korda külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Amsparity sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Teised koostisosad on L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „Amsparity sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Amsparity sisaldab naatriumi“).

**Kuidas Amsparity süstel välja näeb ja pakendi sisu**

Lastel kasutamiseks ette nähtud Amsparity 20 mg süstelahus süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 20 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml lahuses.

Amsparity süstel on klaasist süstal, mis sisaldab adalimumabi läbipaistvat värvitut kuni kergelt helepruuni lahust.

Amsparity süstel on saadaval pakendis, milles on 2 süstlit koos 2 alkoholipadjakesega.

Amsparity võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen‑süstlina.

**Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**Tootja**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel.: +3705 2514000 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**KASUTUSJUHISED**

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Üheannuseline süstel nahaaluseks süstimiseks

**Hoidke infoleht alles. Käesolevas juhises kirjeldatakse süsti ettevalmistamist ja süstimist etapphaaval.**

**Hoidke Amsparity süstlit külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.**

**Hoidke Amsparity süstlit kuni kasutamiseni originaalkarbis, valguse eest kaitstult.**

**Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Amsparity süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva.**

**Hoidke Amsparity’t, süstetarvikuid ja kõiki teisi ravimeid lastele kättesaamatus kohas.**

Amsparitysüstelahus tarnitakse ühekordseks kasutamiseks ette nähtud süstlis, mis sisaldab ühte ravimiannust.

**Ärge püüdke** Amsparity’t ise oma lapsele süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas süstimiseks ette valmistuda ja süstida. Kui teie lapse arst, meditsiiniõde või apteeker otsustavad, et te võite oma last kodus ise süstida, siis peate te saama õpetust Amsparity õige ettevalmistamise ja süstimise kohta.

On oluline ka rääkida oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga, et olla kindel, kas saite oma lapse ravimi Amsparity annustamise juhistest õigesti aru. Te võite oma kalendrisse ka ette ära märkida, et meeles hoida, millal tuleb Amsparity’t süstida. Rääkige oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity õige süstimise kohta.

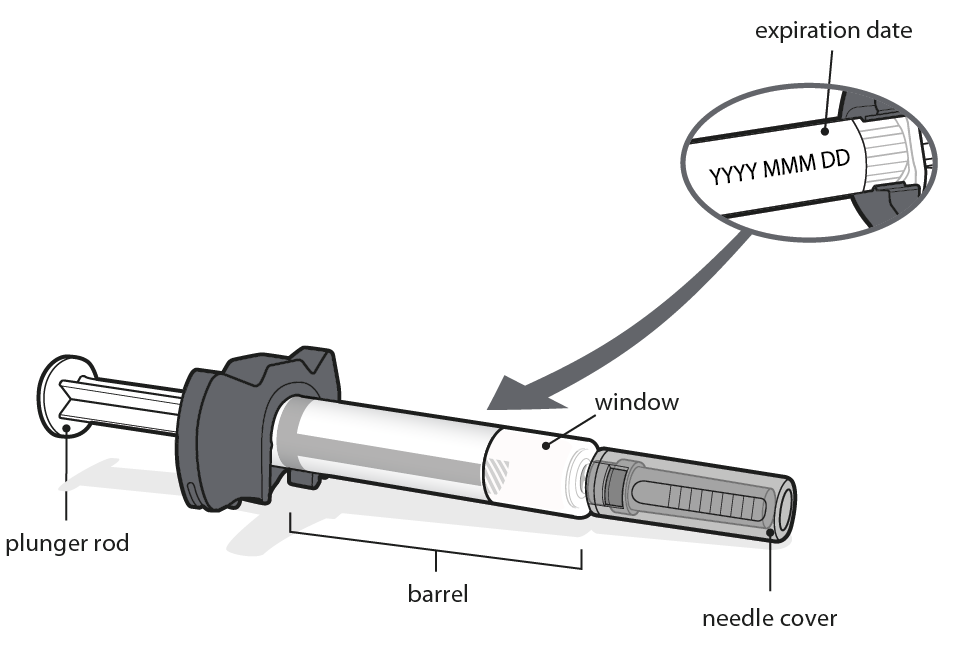
Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida oma lapsele ise või süstib seda keegi teine, näiteks pereliige või sõber.

**1. Süstimiseks vajalikud tarvikud.**

* Amsparity iga süsti tegemiseks vajate alljärgnevaid tarvikuid. Leidke tarvikute paigutamiseks puhas ja tasane pind.
* 1 Amsparity süstel karbi sees alusel
* 1 alkoholipadjake karbi sees
* 1 vatitups või marlipadjake (ei ole lisatud Amsparity karpi)
* Sobiv anum teravate esemete jaoks (ei ole lisatud Amsparity karpi)

**Oluline:** Rääkige oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity süstli või ravimi enda kohta.

kõlblikkusaeg



**2. Ettevalmistamine**

kolb

silinder

nõelakate

aken

AAAA KKK PP

* Võtke Amsparity karp külmkapist välja.
* Avage karp ja võtke sellest välja alus süstliga.

aken

* Kontrollige karpi ja alust; **ärge neid kasutage**, kui:

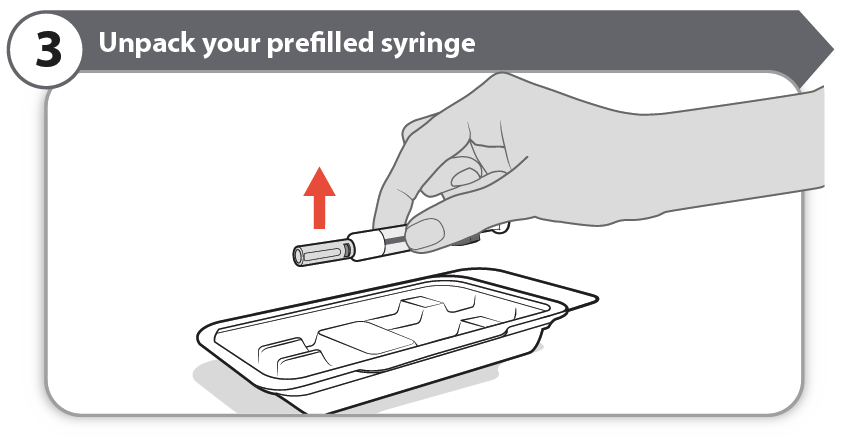
kolb

* + kõlblikkusaeg on lõppenud;

silinder

* + need on külmunud või üles sulanud;
  + need on maha kukkunud;
  + need on olnud külmkapist väljas rohkem kui 30 päeva;
  + need näivad kahjustatud;
  + uue karbi kleebised on katki.
* Kui midagi eelpool mainitust on juhtunud, tuleb süstel kasutuselt kõrvaldada samal viisil kui kasutatud süstel.
* Peske käed seebi ja veega ning kuivatage korralikult.

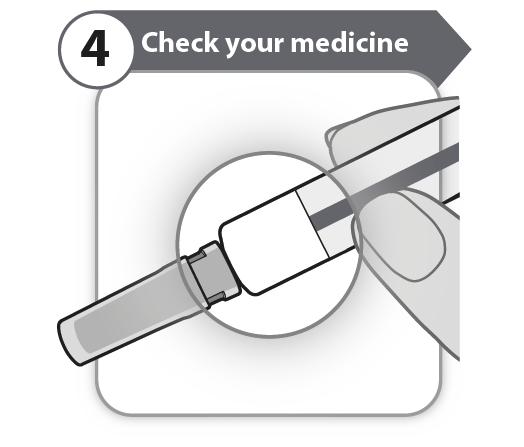
Kui teil on lisaküsimusi oma lapse ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, medistiiniõe või apteekriga.



**Süstli pakendist välja võtmine**

* Eemaldage alusel olev paberkleebis.
* Võtke 1 süstel alusest välja ja pange originaalkarp koos kasutamata süstlitega külmkappi tagasi.
* **Ärge** kasutage süstalt, kui see näib kahjustatud.
* Süstel on kasutusvalmis kohe külmikust võttes.
* Te võite leida, et süstli kasutamine toatemperatuuril vähendab kõrvetustunnet või ebamugavust. Hoidke süstlit toatemperatuuril valguse eest kaitstult 15...30 minutit enne lapsele manustamist.
* **Ärge** eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kuni olete valmis süstima.

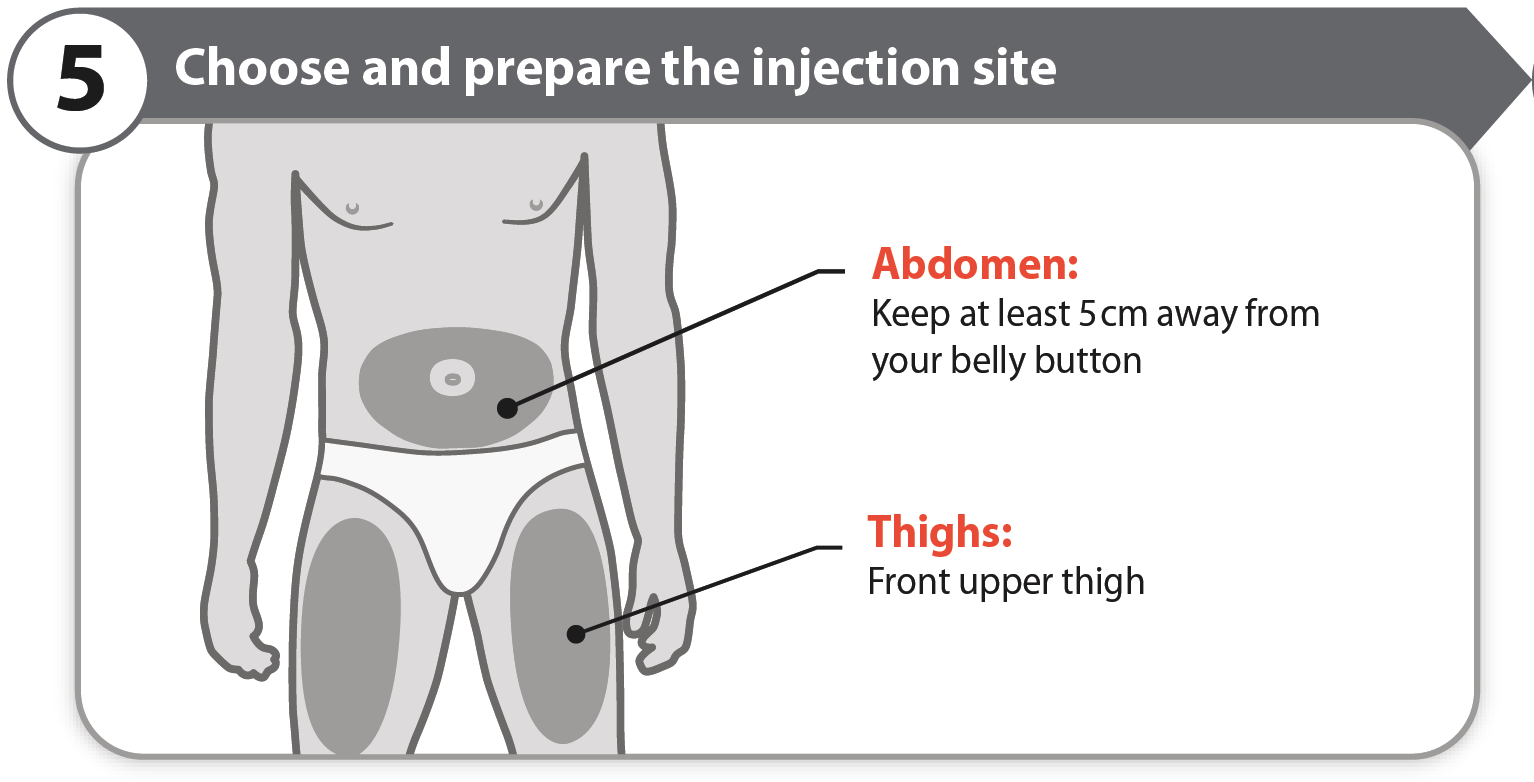
**Kahjustuste vältimiseks hoidke süstlit alati silindrist.**



**Ravimi kontrollimine**

* Vaadake hoolikalt ravimit läbi süstla akna.
* Ravimi kontrollimise ajal kallutage süstalt ettevaatlikult edasi ja tagasi.
* **Ärge** loksutage süstlit. Loksutamine võib ravimit kahjustada.
* Veenduge, et süstlis olev ravim oleks läbipaistev ja värvitu kuni väga helepruun ega sisaldaks helbeid ega muid tahkeid osakesi. Normaalne on näha aknas ühte või mitut õhumulli. **Ärge** proovige õhumulle eemaldada.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravimi kohta, võtke ühendust oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Reied**

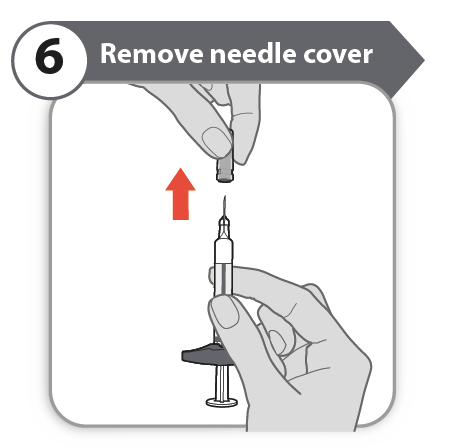
Reie ülaosa

**Kõht**

Vähemalt 5 cm nabast eemal

**Süstekoha valik ja ettevalmistamine**

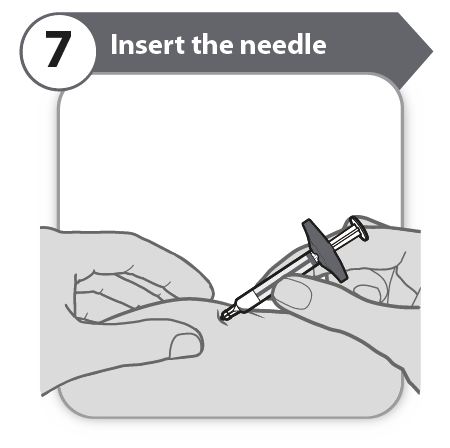
* Valige süstimiseks iga kord erinev koht.
* **Ärge** süstige kohtadesse, kus luu on väga lähedal naha all või kus naha all on verevalum, nahk on punetav, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide ja venitusarmide kohtadesse.
* Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige ravimit nahal olevatesse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse ega ketendavatesse naastudesse või nahakahjustustesse.
* **Ärge** süstige läbi riiete.
* Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega.
* Laske süstekohal kuivada.



**Nõelakatte eemaldamine**

* Hoidke süstlit süstla silindrist. Kui olete valmis süstima, siis tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt otse maha, hoides nõela endast eemale suunatuna.
* Vedelikutilk nõela otsas on normaalne, kui te eemaldate nõelakatte.
* Visake nõelakate ära teravate esemete hävitamise anumasse.

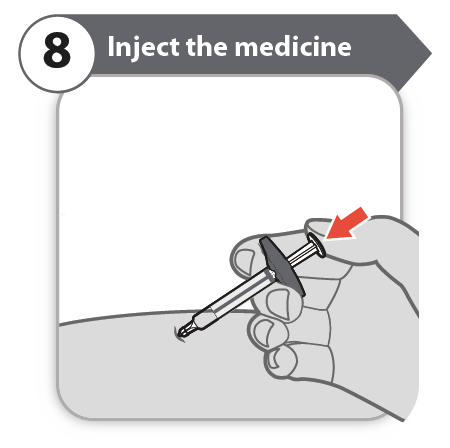
**Märkus.** Olge süstli käsitsemisel ettevaatlik, et vältida juhuslikku nõelatorkevigastust.



**Nõela sisestamine**

* Võtke puhastatud süstekohas nahavolt näppude vahele.
* Sisestage nõel 45‑kraadise nurga all kogu ulatuses nahka (nagu joonisel näidatud).
* Pärast nõela sisestamist laske nahavolt lahti.

**Oluline:** **Ärge** suruge nõela uuesti lapse naha sisse. Kui te olete juba nõela sisestanud ning otsustate ümber süstimiskoha suhtes, siis peate te kasutusele võtma uue süstli.

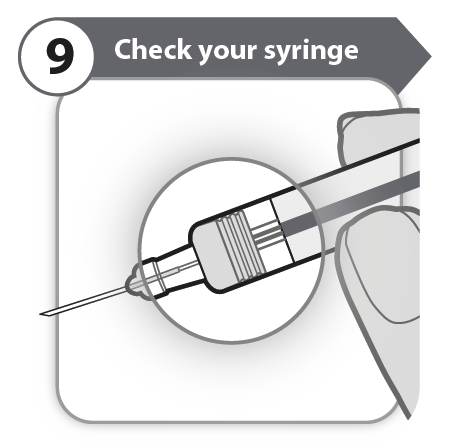


**Ravimi süstimine**

* Lükake kolb aeglase ja ühtlase survega kogu ulatuses alla seni, kuni kogu silinder on tühi. Tavaliselt kulub 2...5 sekundit kogu annuse manustamiseks.

**Märkus.** Pärast kolvi täielikku alla vajutamist on süstlit soovitatav nahas hoida veel 5 sekundit.

* Tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, nagu sisestasite.



**Süstla kontrollimine**

* Kontrollige, kas kogu ravim on süstlist väljutatud.
* **Ärge mitte kunagi sisestage sama nõela uuesti nahka.**
* **Ärge mitte kunagi pange nõelale korki peale tagasi.**

**Märkus.** Kui hall stopper ei ole näidatud kohas, võib osa ravimist olla jäänud süstimata. Võtke kohe ühendust oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Kasutatud süstla hävitamine**

* Visake süstal kohe ära, järgides lapse arsti, meditsiiniõe või apteekri antud juhiseid ja kohalikke tervisekaitse ja ohutuse nõudeid.



**Süstimise järel**

* Vaadake hoolikalt süstekohta. Kui süstekohas on verd, siis vajutage puhta vatitupsu või marlipadjakesega mõneks sekundiks õrnalt süstekohale.
* **Ärge** süstekohta hõõruge.

**Märkus:** Hoidke kasutamata süstlaid originaalkarbis külmkapis.

Vt

pakendi infoleht: teave patsiendile

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Amsparity 40 mg/0,8 ml süstelahus**

adalimumab

**Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie lapse arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne lapsel Amsparity’ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga või oma lapsega kaasas.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
* Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
* Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps hakkab kasutama Amsparity’t

3. Kuidas Amsparity’t kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Amsparity’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

7. Kasutusjuhised

**1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse**

Amsparity sisaldab toimeainena adalimumabi, mis avaldab toimet teie lapse organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile).

Amsparity on ette nähtud alljärgnevate põletikuliste haiguste raviks:

* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
* entesiidiga seotud artriit lastel
* naastuline psoriaas lastel
* mädane higinäärmepõletik noorukitel
* Crohni tõbi lastel
* haavandiline koliit lastel
* soonkestapõletik lastel

Amsparity toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad organismis spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga blokeerib Amsparity selle valgu toime ja vähendab nende haiguste korral esinevat põletikku.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseeas.

Amsparity’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2…17‑aastastel. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid (haiguse kulgu mõjutavaid) ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks Amsparity.

Entesiidiga seotud artriit lastel

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele entesiidiga seotud artriidi raviks Amsparity.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel tekivad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Amsparity’t kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4…17 eluaastat, kelle puhul paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*’ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (kühmud) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Amsparity’t kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks noorukitel alates 12 aasta vanusest. Amsparity võib vähendada esinevate kühmude ja abstsesside arvu ning haigusega sageli kaasnevat valu. Alguses võidakse teile anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Amsparity.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse Crohni tõve raviks 6…17‑aastastel lastel.

Kui teie lapsel on Crohni tõbi, antakse talle esmalt teisi ravimeid. Kui teie lapse ravivastus nendele ravimitele ei ole piisav, määratakse teie lapsele Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Haavandiline koliit lastel

Haavandiline koliit on põletikuline jämesoolehaigus. Amsparity’t kasutatakse haavandilise koliidi raviks lastel vanuses 6…17 aastat. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne uveiit ehk soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Amsparity toimel põletik väheneb.

Amsparity’t kasutatakse laste kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2‑aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Amsparity.

**2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps hakkab kasutama Amsparity’t**

**Amsparity’t ei tohi kasutada**

* + kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui teie lapsel on raske infektsioon (nakkushaigus), sealhulgas aktiivne tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või oportunistlikud infektsioonid (nõrgestatud immuunsüsteemiga seotud ebatavalised infektsioonid). Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
  + kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Amsparity kasutamist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

On tähtis, et teie ja teie lapse arst märgiks üles teie lapse ravimi nime ja partiinumbri.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, turse või lööve, ärge rohkem Amsparity’t süstige ja võtke kohe ühendust oma lapse arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teie lapsel esineb infektsioon, sealhulgas pikaajaline või piirdunud infektsioon (nt jalahaavand), konsulteerige enne Amsparity kasutamist oma lapse arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.
  + Amsparity’ga ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie lapsel on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla rasked, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite põhjustatud infektsioonid või oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised nakkustekitajad) ja sepsis (veremürgistus). Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on teatada lapse arstile, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie lapse arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

* + Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib teie lapse arst teie last enne Amsparity’ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab põhjalikku meditsiinilist hindamist, sealhulgas teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist, ja sõeluuringute tegemist (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliinproov). Nende uuringute tegemine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse patsiendi teabekaardile.
* Väga tähtis on arstile teatada, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui teie laps on olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teie lapsel on aktiivne tuberkuloos, siis ei tohi Amsparity’t kasutada.
* Teie lapsel võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui ta sai tuberkuloosi ennetavat ravi.
* Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kehakaalu vähenemine, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, teatage sellest kohe oma lapse arstile.

Reisimine / infektsioonide kordumine

* Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on elanud või reisinud piirkondades, kus esineb sageli selliseid seeninfektsioone nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos.
* Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on põdenud üha korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
* Amsparity’ga ravi ajal peate koos lapse arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma lapse arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

B‑hepatiit

* Teatage oma lapse arstile, kui teie laps on B‑hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV‑sse. Teie lapse arst peab teie lapsele HBV suhtes analüüse tegema. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps kasutab teisi immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline ravi või hambaravi

* Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, teatage oma lapse arstile, et teie laps kasutab Amsparity’t. Teie lapse arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* Kui teie lapsel on või tekib demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat eralduskihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab teie lapse arst, kas ta tohib Amsparity’t kasutada või ravi Amsparity’ga jätkata. Teatage kohe oma lapse arstile, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud haigust tekitavaid baktereid või viiruseid, mis võivad tekitada infektsioone ja mida ei tohi Amsparity’ga ravi ajal manustada. Pidage enne lapsele mis tahes vaktsiini manustamist nõu oma lapse arstiga. On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastele enne Amsparity’ga ravi alustamist tehtud kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised. Kui teie laps sai raseduse ajal Amsparity’t, võib tema sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud Amsparity annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate tema lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et teie laps sai raseduse ajal Amsparity’t, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* Kui teie lapsel on või on kunagi olnud raske südamehaigus, on tähtis teatada sellest lapse arstile. Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ning ta saab ravi Amsparity’ga, peab lapse arst tema seisundit hoolikalt jälgima. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe lapse arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

* Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie lapse organismil võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekib kergesti verevalumeid või verejookse või ta on väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma lapse arstiga. Teie lapse arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

* Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud vähkkasvajaid. Raskema reumatoidartriidiga inimestel, kes on põdenud haigust pikka aega, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi pahaloomuline kasvaja) või leukeemia (vererakkude ja luuüdi vähkkasvaja) tekkeks. Kui teie laps kasutab Amsparity’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud vähelevinud ja rasket lümfoomi vormi. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga. Teatage oma lapse arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või 6‑merkaptopuriini koos Amsparity’ga.
* Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahavähke. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha piirkonnad või muutub vanade kahjustuskollete välimus, teatage sellest oma lapse arstile.
* Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (teatud kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, on esinenud peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, pidage nõu oma lapse arstiga, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teie lapsele sobiv.

Autoimmuunhaigus

* Harvadel juhtudel võib ravi Amsparity’ga põhjustada luupusetaolist sündroomi. Võtke ühendust oma lapse arstiga, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv, selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

**Muud ravimid ja Amsparity**

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või võib võtta mis tahes muid ravimeid.

Amsparity’t võib võtta koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (nt sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA‑d).

Suurenenud riski tõttu raskete infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Amsparity’t võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teisteks võimalikeks farmakoloogilisteks koostoimeteks võib olla suurenenud, ei ole adalimumabi ega ka teisi TNF‑i antagoniste soovitatav kasutada koos anakinra või abatatseptiga. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma lapse arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

Teie laps peab kaaluma piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi Amsparity’ga.

Kui teie laps on rase, arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu tema arstiga.

Amsparity’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Amsparity’t võib kasutada imetamise ajal.

Kui teie laps saab raseduse ajal Amsparity ’t, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate enne vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest ravist Amsparity’ga. Lisateave vaktsiinide kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Amsparity mõjutab kergelt teie lapse autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

**Amsparity sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,16 mg polüsorbaat80 ühes 0,8 ml üheannuselises viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

**Amsparity sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**3. Kuidas Amsparity’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kui teie laps vajab erinevat annust, võib teie lapse arst määrata mõne teise Amsparity tugevuse.

Amsparity’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Amsparity soovitatav algannus on 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity soovitatav algannus on 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Amsparity soovitatav algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb ühe nädala pärast 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline annustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse manustamise sagedust 20 mg‑ni igal nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline annustamisskeem on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline Amsparity annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline Amsparity annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg*

Amsparity tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

**Manustamisviis ja -tee**

Amsparity’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhiseid Amsparity süstimise kohta on esitatud lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Amsparity’t vähem, kui ette nähtud**

Kui te süstite Amsparity süstevedelikku kogemata väiksemas koguses või harvem, kui peaks, võtke kohe ühendust oma lapse arstiga või apteekriga ja selgitage, et teie laps on saanud vähem ravimit kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend või viaal, isegi kui see on tühi.

**Kui te unustate Amsparity’t kasutada**

Kui te unustate oma lapsele Amsparity’t süstida, süstige Amsparity annus niipea, kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage lapsele algselt ettenähtud päeval, nagu juhul, kui te ei oleks vahepealset annust unustanud.

**Kui teie laps lõpetab Amsparity kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks Amsparity’ga peab olema tehtud koos lapse arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie lapse haiguse sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Amsparity süsti.

**Pöörduge kohe arsti poole**,kui märkate mõnda alljärgnevat nähtu:

* raske lööve, nõgestõbi või allergilise reaktsiooni muud nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arstile teatada niipea kui võimalik**:

* infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha;
* närviprobleemide sümptomid, nagu surin, tuimus, topeltnägemine või käe või jala nõrkus;
* nahavähi nähud, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verehaigustele viitavad nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud nähud ja sümptomid võivad olla tingitud adalimumabi kasutamisel täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimetest.

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu
* kõhuvalu
* iiveldus ja oksendamine
* nahalööve
* valu lihastes või liigestes.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
* sooleinfektsioonid (sh gastroenteriit)
* nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
* kõrvainfektsioonid
* suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
* suguteede infektsioonid
* kuseteede infektsioon
* seeninfektsioonid
* liigeste infektsioonid
* healoomulised kasvajad
* nahavähk
* allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
* vedelikupuudus
* tujukõikumised (sh depressioon)
* ärevus
* unehäired
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
* migreen
* närvijuure pitsumise sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu)
* nägemishäired
* silmapõletik
* silmalau põletik ja silmade turse
* vertiigo (tunne, nagu ruum pöörleks)
* südamepekslemise tunne
* kõrge vererõhk
* õhetus
* verevalum (hüübinud verest tingitud paistetus)
* köha
* astma
* õhupuudus
* seedetrakti verejooks
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
* maohappe tagasivoolu haigus
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
* sügelus
* sügelev lööve
* verevalumid
* nahapõletik (nt ekseem)
* sõrme- ja varbaküünte murdumine
* suurenenud higistamine
* juuste väljalangemine
* psoriaasi uus avaldumine või halvenemine
* lihasespasmid
* veri uriinis
* neeruprobleemid
* valu rinnus
* turse (vedeliku kogunemine organismis, mis põhjustab haaratud kudede paistetust)
* palavik
* vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
* haavade aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* oportunistlikud (ebatavalised) infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigustele on vähenenud)
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
* silmainfektsioonid
* bakteriaalsed infektsioonid
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
* vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk)
* immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
* vaskuliit (veresoonte põletik)
* treemor (värisemine)
* neuropaatia (närvikahjustus)
* ajuinfarkt (insult)
* kahelinägemine
* kuulmislangus, sumin kõrvus
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, näiteks jätab lööke vahele
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas
* südameinfarkt
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja verehüüve, veresoone ummistus
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletik)
* kopsuemboolia (kopsuarteri ummistus)
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine kopsukelmeõõnde)
* kõhunäärmepõletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
* raskused neelamisel
* näo turse (näo paistetus)
* sapipõie põletik, kivid sapipõies
* rasvmaks (rasva kuhjumine maksarakkudesse)
* öine higistamine
* armid
* ebatavaline lihaskoe lagunemine
* süsteemne erütematoosne luupus (immuunsüsteemi häire, sealhulgas naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
* unehäired
* impotentsus
* põletikud.

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* leukeemia (vere ja luuüdi vähk)
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
* hulgiskleroos
* närvide häired (nagu nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasenõrkust, ebatavalisi aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
* süda lõpetab pumpamise
* kopsufibroos (kopsude armistumine)
* sooleperforatsioon ehk soolemulgustus (auk sooleseinas)
* hepatiit (maksapõletik)
* B‑hepatiidi infektsiooni ägenemine (reaktivatsioon)
* autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
* Stevensi-Johnsoni sündroom (gripisarnaste sümptomite ja villilise lööbega eluohtlik reaktsioon)
* allergilise reaktsiooniga seotud näoturse (paistetus)
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
* luupusetaoline sündroom
* angioödeem (piirdunud nahaturse)
* lihhenoidne nahareaktsioon (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

* hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga)
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp)
* Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.
* maksapuudulikkus
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub lihasenõrkuse ja sellega kaasneva nahalööbena)
* kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil. Need on:

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede väike arv
* vere punaliblede väike arv
* lipiididesisalduse (rasvade) suurenemine veres
* maksaensüümide suurenenud aktiivsus.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede suur arv
* vereliistakute väike arv veres
* kusihappesisalduse suurenemine veres
* ebatavaline naatriumisisaldus veres
* väike kaltsiumisisaldus veres
* väike fosfaatidesisaldus veres
* suur suhkrusisaldus veres
* laktaadi dehüdrogenaasi suur aktiivsus veres
* autoantikehad veres
* väike kaaliumisisaldus veres.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide väike arv.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Amsparity’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Teine hoidmisvõimalus

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Amsparity viaali hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva; veenduge, et see oleks valguse eest kaitstud. Kui viaal on külmkapist välja võetud ja seda hoitakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 30 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal viaal esimest korda külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Amsparity sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Teised koostisosad on L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „Amsparity sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Amsparity sisaldab naatriumi“).

**Kuidas Amsparity viaal välja näeb ja pakendi sisu**

Amsparity 40 mg süstelahus viaalis on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Amsparity viaal on klaasviaal, mis sisaldab adalimumabi läbipaistvat värvitut kuni kergelt helepruuni lahust. Ühes pakendis on 2 karpi, mõlemas karbis on 1 viaal, 1 tühi steriilne süstal, 1 nõel, 1 viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

Amsparity võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen‑süstlina.

**Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**Tootja**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel.: +3705 2514000 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**KASUTUSJUHISED**

**Amsparity süste ettevalmistamise ja tegemise juhised**

Alljärgnevates juhistes selgitatakse, kuidas Amsparity’t süstida. Lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid etapihaaval.

**Ärge püüdke** Amsparity’t ise oma lapsele süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas süstimiseks ette valmistuda ja süstida. Kui teie lapse arst, meditsiiniõde või apteeker otsustavad, et te võite oma last kodus ise süstida, siis peate te saama õpetust Amsparity õige ettevalmistamise ja süstimise kohta.

On oluline ka rääkida oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga, et olla kindel, kas saite oma lapse ravimi Amsparity annustamise juhistest õigesti aru. Te võite oma kalendrisse ka ette ära märkida, et meeles hoida, millal tuleb Amsparity’t süstida. Rääkige oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity õige süstimise kohta.

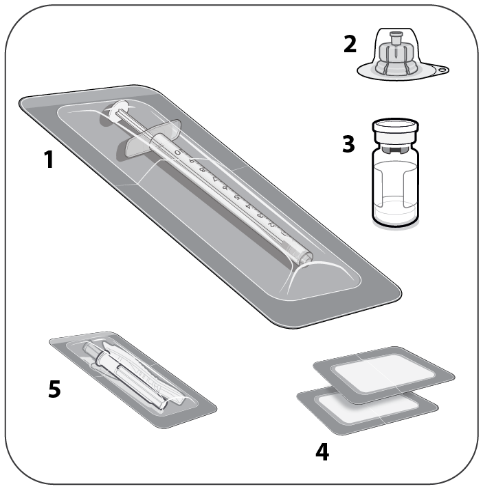
Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit endale manustada ise või manustab seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.

Järgnevalt kirjeldatud etappide eiramine võib põhjustada saastumist, mis võib viia teie lapse nakatumiseni infektsioonidega.

Seda süstevedelikku ei tohi segada samas süstlas või viaalis teiste ravimitega.

1. **Ettevalmistus**

* Veenduge, et te teaksite täpset kogust (mahtu), mida on vaja manustada. Kui te ei tea õiget kogust, **LÕPETAGE SIINSAMAS** ja pöörduge täiendavate juhiste saamiseks oma arsti poole.
* Te vajate spetsiaalset jäätmete anumat, nt teravate esemete konteiner, või nagu on teile näidanud teie arst või apteeker. Asetage konteiner tööpinnale.
* Peske käed korralikult puhtaks.
* Võtke karbist üks pakend, mis sisaldab ühte süstalt, ühte viaaliadapterit, ühte viaali, kahte alkoholipadjakest ja ühte nõela. Kui karbis on ka teine pakend järgmise süste jaoks, pange see kohe külmkappi tagasi.
* Vaadake kasutatavalt karbilt kõlblikkusaega. **ÄRGE** kasutage ühtki eset pärast karbile märgitud kuupäeva.
* Pange puhtale pinnale valmis järgmised esemed, kuid **ÄRGE** võtke neid veel nende pakenditest välja:
  + üks 1 ml süstal (1)
  + üks viaaliadapter (2)
  + üks viaal Amsparity süstelahust lastel kasutamiseks (3)
  + kaks alkoholipadjakest (4)
  + üks nõel (5)

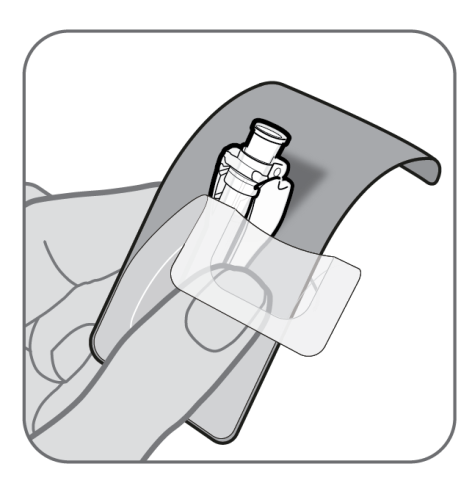


Amsparity on läbipaistev ja värvitu kuni väga helepruun vedelik ega sisalda helbeid ega muid tahkeid osakesi. **ÄRGE** kasutage, kui vedelikus on helbeid või muid tahkeid osakesi.

1. **Amsparity annuse süstimiseks ettevalmistamine**

Üldised juhised. **ÄRGE** visake jäätmematerjale ära enne, kui süste on tehtud.

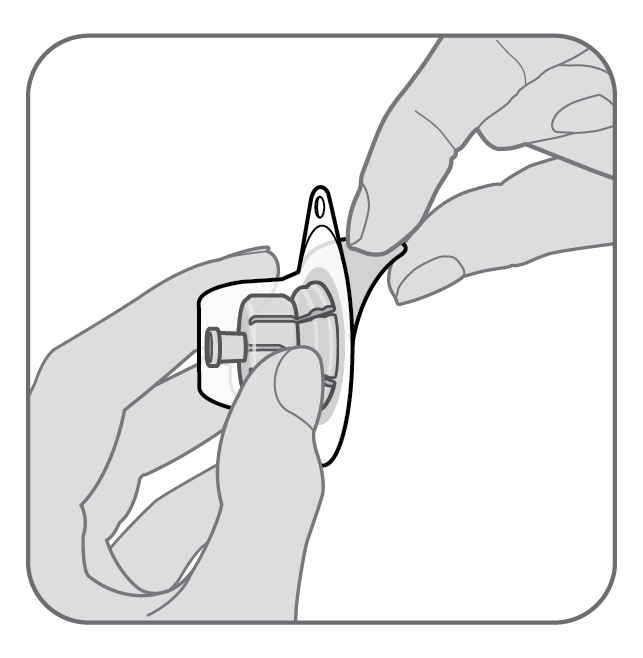
* Valmistage ette nõel, rebides pakendi osaliselt lahti sellest otsast, mille pool asub kollane süstlaühendus. Tõmmake pakend lahti piisavalt kaugele, et näeksite kollast süstlaühendust. Asetage pakend tagasi tööpinnale, pakendi läbipaistev osa pealpool.



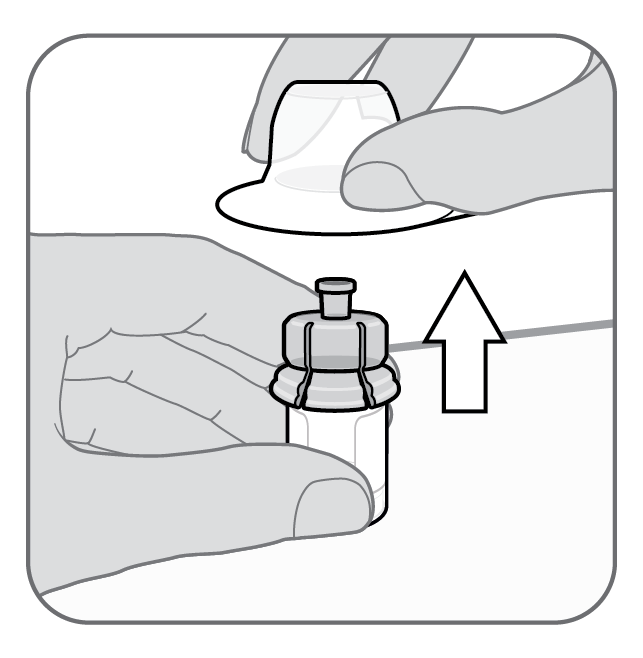
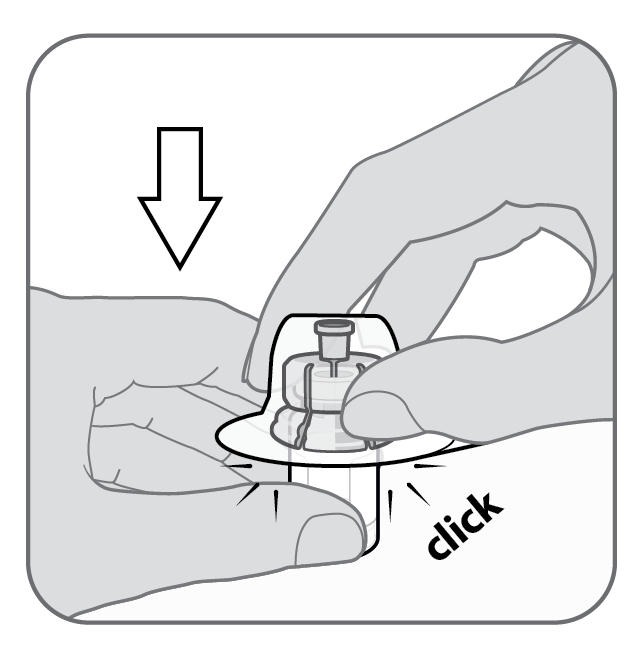
* Eemaldage viaalilt valge plastkaas, nii et nähtavale tuleb viaali punnkorgi pealmine osa.



* Puhastage viaali kork ühe alkoholipadjakesega. **ÄRGE** puudutage viaali punnkorki pärast alkoholipadjakesega puhastamist.
* Tõmmake ära kate viaaliadapteri pakendilt, kuid ärge võtke viaaliadapterit pakendist välja.



* Hoidke viaali nii, et punnkork oleks üleval pool.
* Hoides viaaliadapterit endiselt läbipaistvas pakendis, ühendage see viaali punnkorgiga, surudes seda kergelt allapoole, kuni viaaliadapter klõpsab kohale.
* Kui olete veendunud, et adapter on kinnitunud viaalile, eemaldage viaaliadapterilt pakend.
* Asetage viaal koos viaaliadapteriga ettevaatlikult puhtale tööpinnale püsti. Olge hoolikas, et see ei kukuks ümber. **ÄRGE** puudutage viaaliadapterit.



**klõps**

* Valmistage ette süstal, tõmmates pakendi osaliselt lahti sellest otsast, mis on lähemal valgele kolviotsale.
* Tõmmake läbipaistev pakend lahti piisavalt kaugele, et valge kolb oleks nähtaval, kuid ärge võtke süstalt pakendist välja.
* Hoidke süstalt koos pakendiga käes ja tõmmake **AEGLASELT** valge kolb süstlast välja 0,1 ml võrra rohkem kui väljakirjutatud annus (näiteks kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolb välja kuni märgistuseni 0,6 ml). Ärge **MITTE KUNAGI** tõmmake kolbi kaugemale kui 0,9 ml asendisse olenemata väljakirjutatud annuse suurusest.
* Väljakirjutatud annuse määrate hilisemas etapis.
* **ÄRGE** tõmmake valget kolbi süstlast täielikult välja.

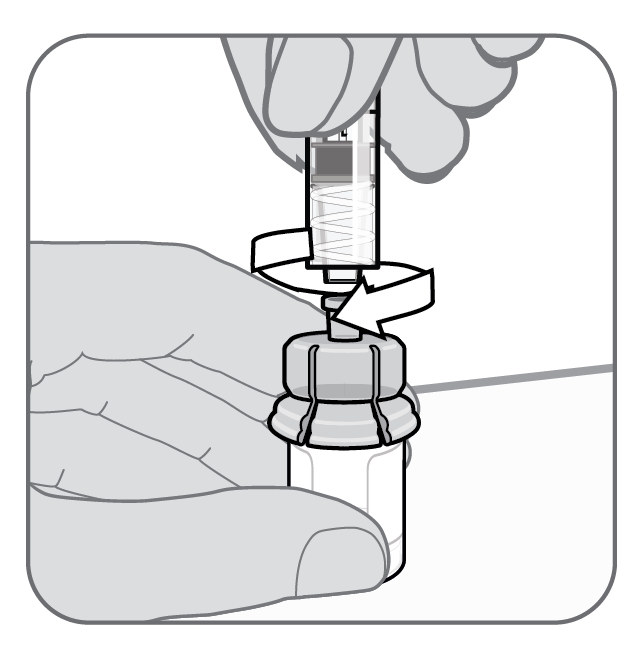
**MÄRKUS:**

Kui valge kolb on täielikult süstlast välja tõmmatud, visake süstal ära ja pöörduge Amsparity müüja poole, et ravim asendada. **ÄRGE** proovige valget kolbi tagasi panna.

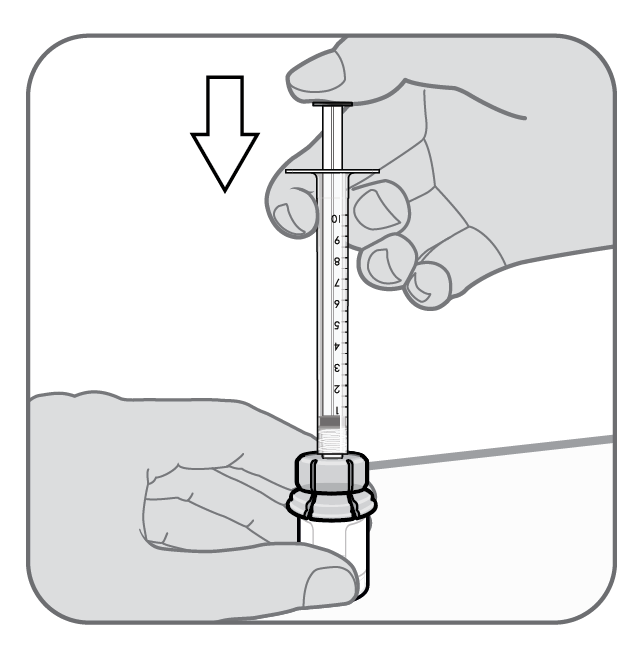


Annus + 0,1 ml

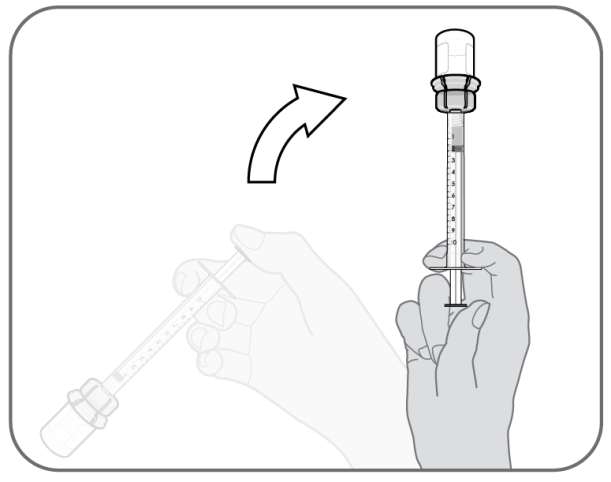
* **ÄRGE** kasutage valget kolbi süstla pakendist eemaldamiseks. Hoidke süstalt mahuvahemike märgistustega osast ja tõmmake süstal pakendist välja. **ÄRGE** pange enam süstalt käest ära.
* Hoides tugevasti viaaliadapterist, pistke süstla ots viaaliadapterisse ja keerake süstalt kellaosuti suunas ühe käe abil kuni kinnitumiseni. **ÄRGE** keerake ülemäära tugevalt.



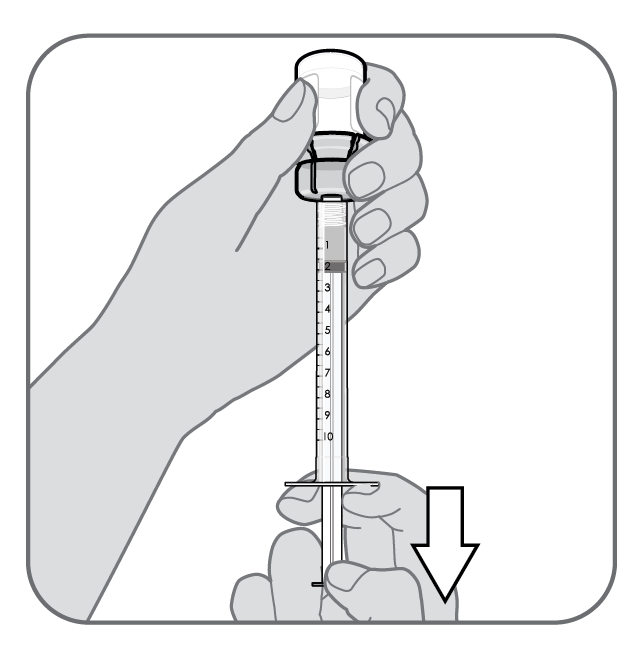
* Hoides viaalist, suruge valge kolb täies ulatuses alla. See samm on tähtis, et saada õige annus.



* Hoidke valget kolbi paigal ja pöörake viaal ja süstal ümber, viaali põhi ülespoole.



* Tõmmake **AEGLASELT** valge kolb välja kuni märgistuseni, mis on 0,1 ml võrra suurem kui väljakirjutatud annus. See on tähtis õige annuse saamiseks. Väljakirjutatud annuse määrate süstlal 4. etapis „Annuse ettevalmistamine“. Kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolb välja kuni märgistuseni 0,6 ml. Te näete, kuidas vedel ravim liigub viaalist süstlasse.



* Lükake valge kolb lõpuni tagasi, et vedel ravim liiguks tagasi viaali. Tõmmake valge kolb uuesti **AEGLASELT** välja kuni märgistuseni, mis on 0,1 ml võrra suurem kui väljakirjutatud annus, mis on tähtis õige annuse saamiseks ja õhumullide ja -vahede ärahoidmiseks vedelas ravimis. Väljakirjutatud annuse määrate süstlal 4. etapis „Annuse ettevalmistamine“.



* Kui näete süstlasse jäänud õhumulle või -vahemikke, võite seda tegevust korrata kuni 3 korda. **ÄRGE** loksutage süstalt.

**MÄRKUS:**

Kui valge kolb on täielikult süstlast välja tõmmatud, visake süstal ära ja pöörduge oma Amsparity müüja poole, et ravim asendada. **ÄRGE** proovige valget kolbi tagasi panna.

* Hoides süstalt mahuvahemike märgistustega osast endiselt püstises asendis, eemaldage viaaliadapter viaalilt, keerates viaaliadapter teise käega maha. Eemaldage viaaliadapter süstlalt kindlasti koos viaaliga. **ÄRGE** puudutage süstla otsa.



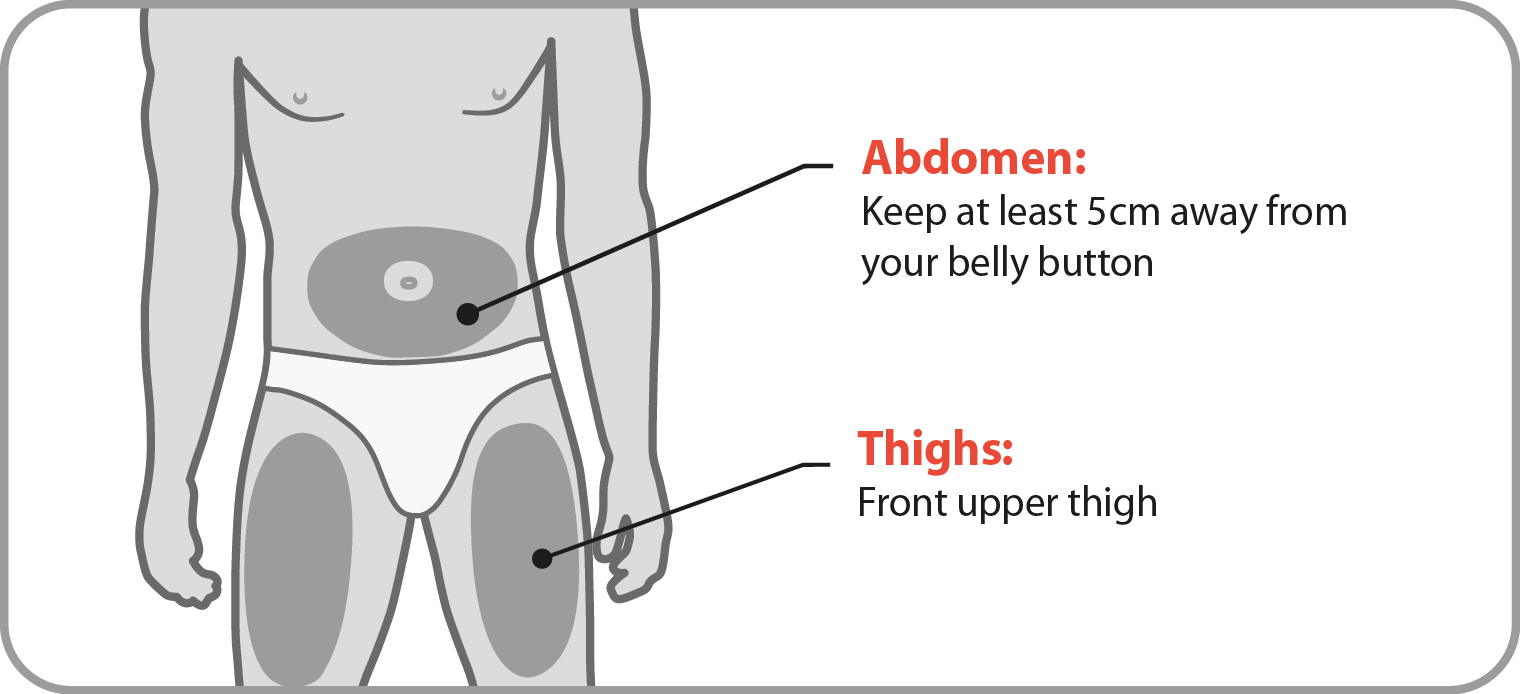
* Kui süstla otsa pool on näha suurt õhumulli või õhuvahet, lükake valget kolbi **AEGLASELT** süstlasse, kuni vedelik hakkab süstla otsast välja tulema. **ÄRGE** lükake valget kolbi üle annusepositsiooni.
* Näiteks, kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, **ÄRGE** lükake valget kolbi kaugemale kui 0,5 ml positsioon.
* Kontrollige, et süstlasse jäänud vedeliku kogus oleks vähemalt nii suur nagu väljakirjutatud annus. Kui allesjäänud kogus on väiksem kui väljakirjutatud annus, **ÄRGE** seda süstalt kasutage ja pöörduge oma arsti või apteekri poole.
* Võtke vabasse kätte nõelapakend, hoides seda suunaga kollane süstlaühendus allapoole.
* Hoides süstalt püstises asendis, sisestage süstlaots kollasesse süstlaühendusse ja keerake süstalt nii nagu joonisel noolega näidatud, kuni see on kinnitunud. Nõel on nüüd süstlaga ühendatud.



* Eemaldage nõelapakend, kuid **ÄRGE** eemaldage läbipaistvat nõelakatet.
* Asetage süstal puhtale tööpinnale. Jätkake kohe süstekoha ja annuse ettevalmistamisega.

1. **Süstekoha valik ja ettevalmistamine**

* Valige süstekoht reiel või kõhul. **ÄRGE** kasutage sama kohta, mida kasutasite viimaseks süsteks.
* Uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast.



**Reied**

Reie ülaosa

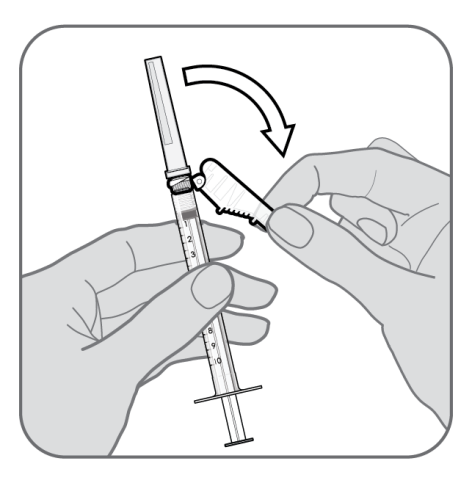
**Kõht**

Vähemalt 5 cm nabast eemal

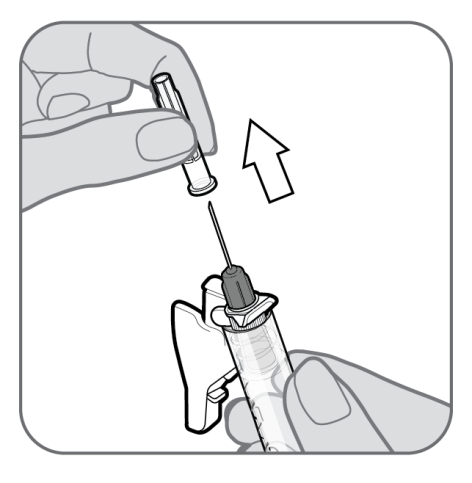
* **ÄRGE** süstige piirkonda, kus nahk on punetav, kõva või esineb verevalum. See võib tähendada, et seal on infektsioon, ja sel juhul peate pöörduma oma arsti poole.
  + Kui teie lapsel on psoriaas, siis ärge süstige ravimit nahal olevatesse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse või ketendavatesse naastudesse või nahakahjustustesse.
* Infektsiooni võimaluse vähendamiseks puhastage süstekoht teise alkoholipadjakesega. **ÄRGE** enne süstimist seda kohta puudutage.

1. **Annuse ettevalmistamine**

* Võtke süstal kätte, nõelaga ülespoole.
* Vajutage teise käega roosat nõelakatet süstla suunas allapoole.



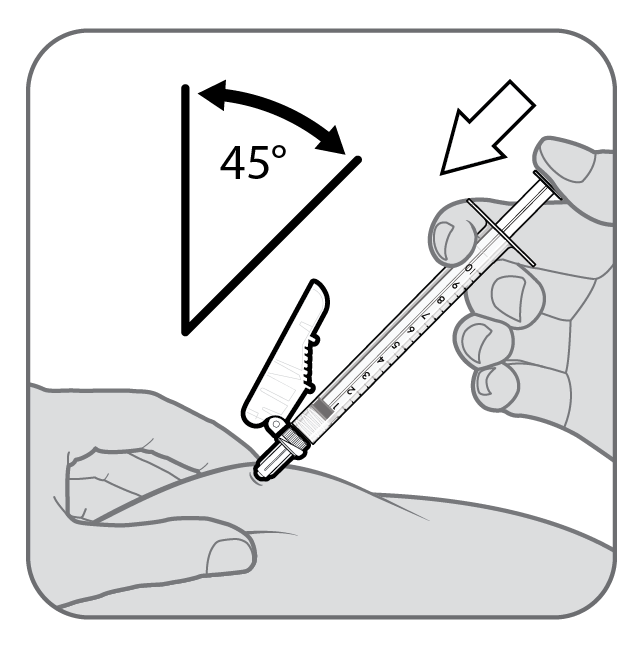
* Eemaldage läbipaistev nõelakate, tõmmates seda teise käega otse eemale.



* Nõel on puhas.
* **ÄRGE** puudutage nõela.
* **ÄRGE** pange süstalt enam korrakski käest maha, kui läbipaistev nõelakate on eemaldatud.
* **ÄRGE** proovige läbipaistvat nõelakatet nõelale tagasi panna.
* Hoidke süstalt silmade kõrgusel, nõela suunaga ülespoole, et näha selgelt süstla sisu. Olge hoolikas, et te ei pritsiks vedelat ravimit endale silma.
* Kontrollige veelkord väljakirjutatud ravimi annust.
* Lükake valge kolb ettevaatlikult süstlasse, kuni süstal sisaldab väljakirjutatud koguse vedelikku. Valge kolbi lükkamisel võib liigne vedelik väljuda nõela kaudu. **ÄRGE** pühkige vedelikku ära nõelalt ega süstlalt.

1. **Amsparity süstimine**

* Võtke vaba käega kindalt kinni puhastatud piirkonna nahast.
* Teises käes hoidke süstalt naha suhtes 45‑kraadise nurga all.
* Torgake nõel ühe kiire liigutusega üleni naha sisse.
* Laske nahk lahti.
* Vedela ravimi süstimiseks lükake süstla kolb aeglase ja ühtlase survega kogu ulatuses alla seni, kuni kogu süstal on tühi.
* Kui süstal on tühi, võtke nõel sama nurga all nahast välja.
* Kontrollige, kas kogu ravim on süstlist väljutatud.



* Lükake roosa nõelakate ettevaatlikult üles üle nõela ja vajutage see klõpsatusega paika ning asetage süstal koos nõelaga tööpinnale. **ÄRGE** proovige läbipaistvat nõelakatet nõelale tagasi panna.



* Suruge süstekohale 10 sekundiks marlilapike. Tekkida võib vähene veritsus. **ÄRGE** hõõruge süstekohta. Soovi korral kasutage plaastrit.

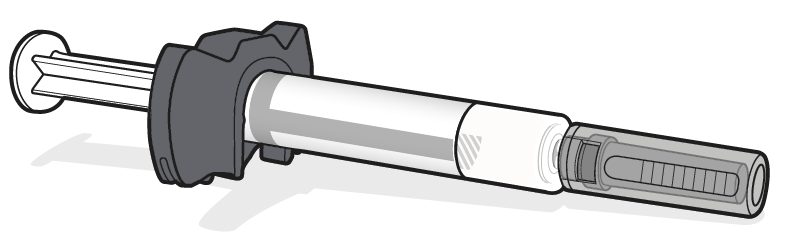
1. **Süstevahendite ära viskamine**

* Te vajate spetsiaalset jäätmete anumat, nt teravate esemete konteiner, või nagu on teile näidanud teie arst või apteeker.
* Pange süstal koos nõelaga, viaal ja viaaliadapter spetsiaalsesse teravate esemete konteinerisse. ÄRGE visake neid olmejäätmete hulka.
* Süstalt, nõela, viaali ja viaaliadapterit EI TOHI KUNAGI uuesti kasutada.
* Hoidke spetsiaalset konteinerit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
* Kõik ülejäänud kasutatud vahendid visake olmejäätmete hulka.

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Amsparity 40 mg süstelahus süstlis**

adalimumab



**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Amsparity’ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
* Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Amsparity kasutamist

3. Kuidas Amsparity’t kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Amsparity’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse**

Amsparity sisaldab toimeainena adalimumabi, mis avaldab toimet teie organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile).

Amsparity on ette nähtud alljärgnevate põletikuliste haiguste raviks:

* reumatoidartriit
* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
* entesiidiga seotud artriit lastel
* anküloseeriv spondüliit
* anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
* psoriaatiline artriit
* psoriaas
* mädane higinäärmepõletik
* Crohni tõbi
* haavandiline koliit ja
* mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Amsparity toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad organismis spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga blokeerib Amsparity selle valgu toime ja vähendab nende haiguste korral esinevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske aktiivne reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid (haiguse kulgu mõjutavaid ravimeid), näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile reumatoidartriidi raviks Amsparity.

Amsparity’t võib kasutada raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva ravita metotreksaadiga.

On tõestatud, et Amsparity aeglustab liigeste luulise ja kõhrelise osa haigusest põhjustatud kahjustumist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Amsparity’t koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Amsparity’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseeas.

Amsparity’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2…17‑aastastel lastel. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid (haiguse kulgu mõjutavaid) ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks Amsparity.

Entesiidiga seotud artriit lastel

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid (haiguse kulgu mõjutavaid) ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse patsientidele entesiidiga seotud artriidi raviks Amsparity.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Amsparity’t kasutatakse nende seisunditega täiskasvanute raviks. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletik, mida seostatakse psoriaasiga.

Amsparity’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Amsparity võib aeglustada liigeste kõhrelise ja luulise osa haigusest põhjustatud kahjustumist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel tekivad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Amsparity’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Amsparity’t kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks ka lastel ja noorukitel vanuses 4…17 aastat, kelle puhul paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik ( mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*’ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (kühmud) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Amsparity’t kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Amsparity võib vähendada esinevate kühmude ja abstsesside arvu ning haigusega sageli kaasnevat valu. Alguses võidakse teile anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Amsparity.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6…17‑aastastel lastel.

Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on põletikuline jämesoolehaigus.

Amsparity’t kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6…17 aastat. Kui teil on haavandiline koliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne uveiit ehk soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Amsparity toimel põletik väheneb.

Amsparity’t kasutatakse:

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kui põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2‑aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

Alguses võidakse teile anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Amsparity.

**2. Mida on vaja teada enne Amsparity kasutamist**

**Amsparity’t ei tohi kasutada**

* + kui te olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui teil on raske infektsioon (nakkushaigus), sealhulgas aktiivne tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või oportunistlikud infektsioonid (nõrgestatud immuunsüsteemiga seotud ebatavalised infektsioonid). Tähtis on teatada arstile, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on teatada arstile, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Amsparity kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

On tähtis, et teie ja teie arst märgiks üles teie ravimi nime ja partiinumbri.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine, pearinglus, turse või lööve, ärge rohkem Amsparity’t süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil esineb infektsioon, sealhulgas pikaajaline või piirdunud infektsioon (nt jalahaavand), konsulteerige enne Amsparity kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
  + Amsparity’ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla rasked, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite põhjustatud infektsioonid või oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised nakkustekitajad) ja sepsis (veremürgistus). Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on teatada arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

* Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib teie arst teid enne Amsparity’ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab põhjalikku meditsiinilist hindamist, sealhulgas teie haigusloo põhjalikku hindamist, ja sõeluuringute tegemist (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliinproov). Nende uuringute tegemine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile.
* Väga tähtis on arstile teatada, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega.
* Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
* Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, teatage sellest kohe oma arstile.

Reisimine / infektsioonide kordumine

* Teatage oma arstile, kui olete elanud või reisinud piirkondades, kus esineb sageli selliseid seeninfektsioone, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos.
* Teatage arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Kui te saate ravi Amsparity’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

B‑hepatiidi virus

* Teatage oma arstile, kui te olete B‑hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV‑sse. Teie arst peab teile HBV suhtes analüüse tegema. Adalimumab võib selle viiruse kandjatel põhjustada HBV infektsiooni uuesti aktiveerumist (reaktivatsiooni). Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui võtate teisi immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

* Kui olete vanem kui 65‑aastane, võite Amsparity kasutamise ajal olla vastuvõtlikum infektsioonide suhtes. Kui te saate ravi Amsparity’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgiline ravi või hambaravi

* Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teatage oma arstile, et te kasutate Amsparity’t. Teie arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* Kui teil on või tekib demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat eralduskihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab teie arst, kas te tohite Amsparity’t kasutada või ravi Amsparity’ga jätkata. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud haigust tekitavaid baktereid või viiruseid, mis võivad tekitada infektsioone ja mida ei tohi Amsparity’ga ravi ajal manustada. Pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastele enne Amsparity’ga ravi alustamist tehtud kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised. Kui te saate raseduse ajal Amsparity’t, võib teie sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. Tähtis on teatada oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et kasutasite raseduse ajal Amsparity’t, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* Tähtis on teatada arstile, kui te põete või olete kunagi põdenud rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Amsparity’ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

* Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

* Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud vähkkasvajaid. Raskema reumatoidartriidiga inimestel, kes on põdenud haigust pikka aega, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi pahaloomuline kasvaja) või leukeemia (vererakkude ja luuüdi pahaloomuline kasvaja) tekkeks. Kui te kasutate Amsparity’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud vähelevinud ja rasket lümfoomi vormi. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga. Teatage oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6‑merkaptopuriini koos Amsparity’ga.
* Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahavähke. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha piirkonnad või muutub vanade kahjustuskollete välimus, teatage sellest oma arstile.
* Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (teatud kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, on esinenud peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, pidage nõu oma arstiga, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* Harvadel juhtudel võib ravi Amsparity’ga põhjustada luupusetaolist sündroomi. Võtke ühendust oma arstiga, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

**Muud ravimid ja Amsparity**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Amsparity’t võib võtta koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (nt sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA‑d).

Suurenenud riski tõttu raskete infektsioonide tekkeks ei tohi te Amsparity’t võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teisteks võimalikeks farmakoloogilisteks koostoimeteks võib olla suurenenud, ei ole adalimumabi ega ka teisi TNF‑i antagoniste soovitatav kasutada koos anakinra või abatatseptiga. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

Te peate peab kaaluma piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Amsparity’ga ravi.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Amsparity’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Amsparity’t võib kasutada imetamise ajal.

Kui teie saate raseduse ajal Amsparity’t, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate enne vaktsineerimist oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et kasutasite raseduse ajal Amsparity’t. Lisateave vaktsiinide kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Amsparity mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

**Amsparity sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,16 mg polüsorbaat80 ühes 0,8 ml üheannuselises süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

**Amsparity sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**3. Kuidas Amsparity’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui vajate erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Amsparity tugevuse.

Amsparity’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Amsparity’ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Amsparity’t kasutada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Amsparity’ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada teile määrata 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist. Amsparity süstimist tuleb jätkata niikaua, nagu arst on teile selgitanud. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Amsparity soovitatav algannus on 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity soovitatav algannus on 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Amsparity soovitatav algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb ühe nädala pärast 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid alates 6...17 aasta vanusest, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline annustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse manustamise sagedust 20 mg‑ni igal nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline annustamisskeem on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Amsparity tavaline annustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg algannusena (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) 2 nädalat hiljem ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline Amsparity annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline Amsparity annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on algannusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Amsparity süstimist tuleb jätkata niikaua, nagu arst on teile selgitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Amsparity’ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Amsparity’t võib kasutada ka üksinda.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg*

Amsparity tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

*Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

**Manustamisviis ja -tee**

Amsparity’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Amsparity süstimise kohta on käesoleva infolehe lõpus.**

**Kui te kasutate Amsparity’t rohkem, kui ette nähtud**

Kui te süstite Amsparity’t kogemata sagedamini, kui peaks, võtke kohe ühendust oma arstiga või apteekriga ja selgitage, et te olete saanud rohkem ravimit kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui te unustate Amsparity’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Amsparity järgmine annus niipea, kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage algselt ettenähtud päeval, nagu juhul, kui te ei oleks vahepealset annust unustanud.

**Kui te lõpetate Amsparity kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks Amsparity’ga peab olema tehtud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Amsparity süsti.

**Pöörduge kohe arsti poole**,kui märkate mõnda alljärgnevat nähtu**:**

* raske lööve, nõgestõbi või allergilise reaktsiooni muud nähud
* näo, käte, jalgade turse
* hingamis- või neelamisraskus
* õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb **arstile teatada niipea kui võimalik**:

* infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha
* närviprobleemide sümptomid, nagu surin, tuimus, topeltnägemine või käe või jala nõrkus
* nahavähi nähud, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane
* verehaigustele viitavad nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud nähud ja sümptomid võivad olla tingitud adalimumabi kasutamisel täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimetest.

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus)
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik)
* peavalu
* kõhuvalu
* iiveldus ja oksendamine
* nahalööve
* valu lihastes või liigestes.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
* sooleinfektsioonid (sh gastroenteriit)
* nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
* kõrvainfektsioonid
* suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
* suguteede infektsioonid
* kuseteede infektsioon
* seeninfektsioonid
* liigeste infektsioonid
* healoomulised kasvajad
* nahavähk
* allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
* vedelikupuudus
* tujukõikumised (sh depressioon)
* ärevus
* unehäired
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
* migreen
* närvijuure pitsumise sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu)
* nägemishäired
* silmapõletik
* silmalau põletik ja silmade turse
* vertiigo (tunne, nagu ruum pöörleks)
* südamepekslemise tunne
* kõrge vererõhk
* õhetus
* verevalum (hüübinud verest tingitud paistetus)
* köha
* astma
* õhupuudus
* seedetrakti verejooks
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
* maohappe tagasivoolu haigus
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
* sügelus
* sügelev lööve
* verevalumid
* nahapõletik (nt ekseem)
* sõrme- ja varbaküünte murdumine
* suurenenud higistamine
* juuste väljalangemine
* psoriaasi uus avaldumine või halvenemine
* lihasespasmid
* veri uriinis
* neeruprobleemid
* valu rinnus
* turse (vedeliku kogunemine organismis, mis põhjustab haaratud kudede paistetust)
* palavik
* vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
* haavade aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* oportunistlikud (ebatavalised) infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigustele on vähenenud)
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
* silmainfektsioonid
* bakteriaalsed infektsioonid
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
* vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk)
* immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
* vaskuliit (veresoonte põletik)
* treemor (värisemine)
* neuropaatia (närvikahjustus)
* ajuinfarkt (insult)
* kahelinägemine
* kuulmislangus, sumin kõrvus
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, näiteks jätab lööke vahele
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas
* südameinfarkt
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja verehüüve, veresoone ummistus
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletik)
* kopsuemboolia (kopsuarteri ummistus)
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine kopsukelmeõõnde)
* kõhunäärmepõletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
* raskused neelamisel
* näo turse (näo paistetus)
* sapipõie põletik, kivid sapipõies
* rasvmaks (rasva kuhjumine maksarakkudesse)
* öine higistamine
* armid
* ebatavaline lihaskoe lagunemine
* süsteemne erütematoosne luupus (immuunsüsteemi häire, sealhulgas naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
* unehäired
* impotentsus
* põletikud.

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* leukeemia (vere ja luuüdi vähk)
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
* hulgiskleroos
* närvide häired (nagu nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasenõrkust, ebatavalisi aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise
* kopsufibroos (kopsude armistumine)
* sooleperforatsioon ehk soolemulgustus (auk sooleseinas)
* hepatiit (maksapõletik)
* B‑hepatiidi infektsiooni ägenemine (reaktivatsioon)
* autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
* Stevensi-Johnsoni sündroom (gripisarnaste sümptomite ja villilise lööbega eluohtlik reaktsioon)
* allergilise reaktsiooniga seotud näoturse (paistetus)
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
* luupusetaoline sündroom
* angioödeem (piirdunud nahaturse)
* lihhenoidne nahareaktsioon (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

* hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga)
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp)
* Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.
* maksapuudulikkus
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub lihasenõrkuse ja sellega kaasneva nahalööbena)
* kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil. Need on:

**Väga sage** (võib mõjutada enam kui ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede väike arv
* vere punaliblede väike arv
* lipiididesisalduse (rasvade) suurenemine veres
* maksaensüümide suurenenud aktiivsus.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede suur arv
* vereliistakute väike arv veres
* kusihappesisalduse suurenemine veres
* ebatavaline naatriumisisaldus veres
* väike kaltsiumisisaldus veres
* väike fosfaatidesisaldus veres
* suur suhkrusisaldus veres
* laktaadi dehüdrogenaasi suur aktiivsus veres
* autoantikehad veres
* väike kaaliumisisaldus veres.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide väike arv.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Amsparity’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Teine hoidmisvõimalus

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Amsparity süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva; veenduge, et süstel oleks valguse eest kaitstud. Kui süstal on külmkapist välja võetud ja seda hoitakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 30 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstal esimest korda külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Amsparity sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Teised koostisosad on L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „Amsparity sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Amsparity sisaldab naatriumi“).

**Kuidas Amsparity süstel välja näeb ja pakendi sisu**

Amsparity 40 mg süstelahus süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Amsparity süstel on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi läbipaistvat värvitut kuni kergelt helepruuni lahust. Pakendis on patsiendile kasutamiseks 1, 2, 4 või 6 süstlit koos vastavalt 2 (üks on varuks), 2, 4 või 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Amsparity võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen‑süstlina.

**Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**Tootja**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PPFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel.: +3705 2514000 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**KASUTUSJUHISED**

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Üheannuseline süstel nahaaluseks süstimiseks

**Hoidke infoleht alles. Käesolevas juhises kirjeldatakse süsti ettevalmistamist ja süstimist etapphaaval.**

**Hoidke Amsparity süstlit külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.**

**Hoidke Amsparity süstlit kuni kasutamiseni originaalkarbis, valguse eest kaitstult.**

**Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Amsparity süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva.**

**Hoidke Amsparity’t, süstetarvikuid ja kõiki teisi ravimeid lastele kättesaamatus kohas.**

Amsparitysüstelahus tarnitakse ühekordseks kasutamiseks ette nähtud süstlis, mis sisaldab ühte ravimiannust.

**Ärge püüdke** Amsparity’t endale ise süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas süstimiseks ette valmistuda ja süstida. Kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker otsustavad, et teie või hooldaja võite ennast kodus ise süstida, siis peate te saama õpetust Amsparity õige ettevalmistamise ja süstimise kohta.

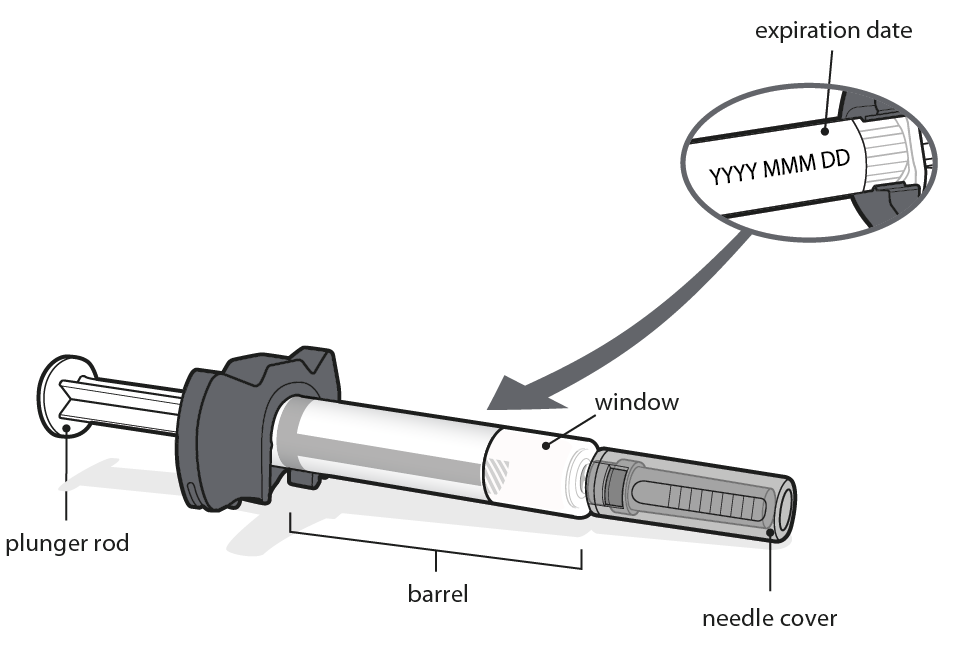
On oluline ka rääkida oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, et olla kindel, kas saite oma ravimi Amsparity annustamise juhistest õigesti aru. Te võite oma kalendrisse ka ette ära märkida, et meeles hoida, millal tuleb Amsparity’t süstida. Rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity õige süstimise kohta.

Pärast vastavat väljaõpet võite Amsparity’t süstida endale ise või süstib seda hooldaja.

**1. Süstimiseks vajalikud tarvikud**

* Amsparity’iga süsti tegemiseks vajate alljärgnevaid tarvikuid. Leidke tarvikute paigutamiseks puhas ja tasane pind.
* 1 Amsparity süstel karbi sees alusel
* 1 alkoholipadjake karbi sees
* 1 vatitups või marlipadjake (ei ole lisatud Amsparity karpi)
* Sobiv anum teravate esemete jaoks (ei ole lisatud Amsparity karpi)

**Oluline:** Rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity süstli või ravimi enda kohta.



AAAA KKK PP

aken

window

kolb

silinder

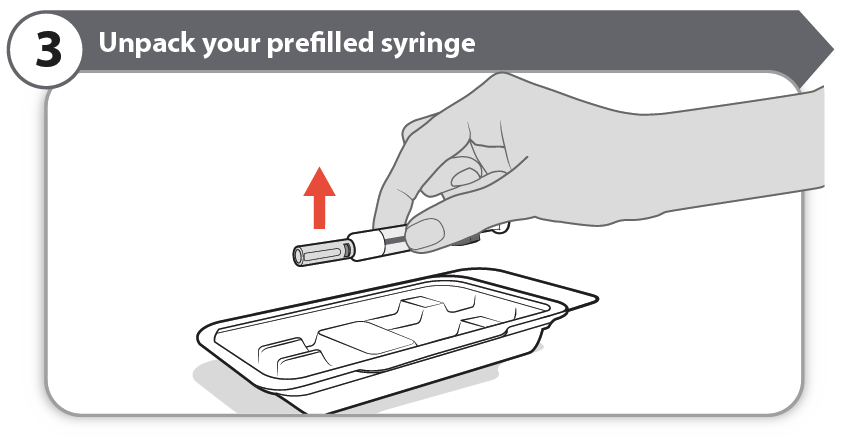
kõlblikkusaeg

nõelakate

**2. Ettevalmistamine**

* Võtke Amsparity karp külmkapist välja.
* Avage karp ja võtke sellest välja alus süstliga.
* Kontrollige karpi ja alust; **ärge neid kasutage**, kui:
  + kõlblikkusaeg on lõppenud;
  + need on külmunud või üles sulanud;
  + need on maha kukkunud;
  + need on olnud külmkapist väljas rohkem kui 30 päeva;
  + need näivad kahjustatud;
  + uue karbi kleebised on katki.
* Kui midagi eelpool mainitust on juhtunud, tuleb süstel kasutuselt kõrvaldada samal viisil kui kasutatud süstel.
* Peske käed seebi ja veega ning kuivatage korralikult.

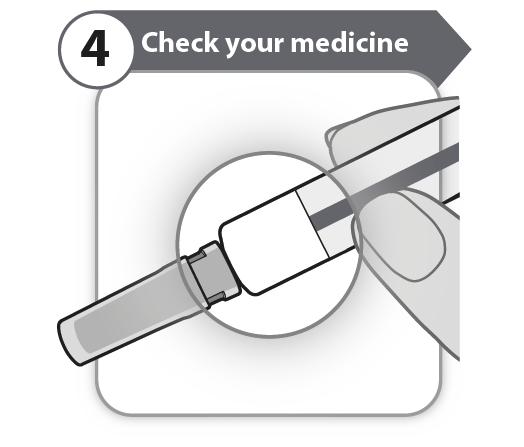
Kui teil on lisaküsimusi oma ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Süstli pakendist välja võtmine**

* Eemaldage alusel olev paberkleebis.
* Võtke 1 süstel alusest välja ja pange originaalkarp koos kasutamata süstlitega külmkappi tagasi.
* **Ärge** kasutage süstalt, kui see näib kahjustatud.
* Süstel on kasutusvalmis kohe külmikust võttes.
* Te võite leida, et süstli kasutamine toatemperatuuril vähendab kõrvetustunnet või ebamugavust. Hoidke süstlit toatemperatuuril valguse eest kaitstult 15...30 minutit enne lapsele manustamist.
* **Ärge** eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kuni olete valmis süstima.

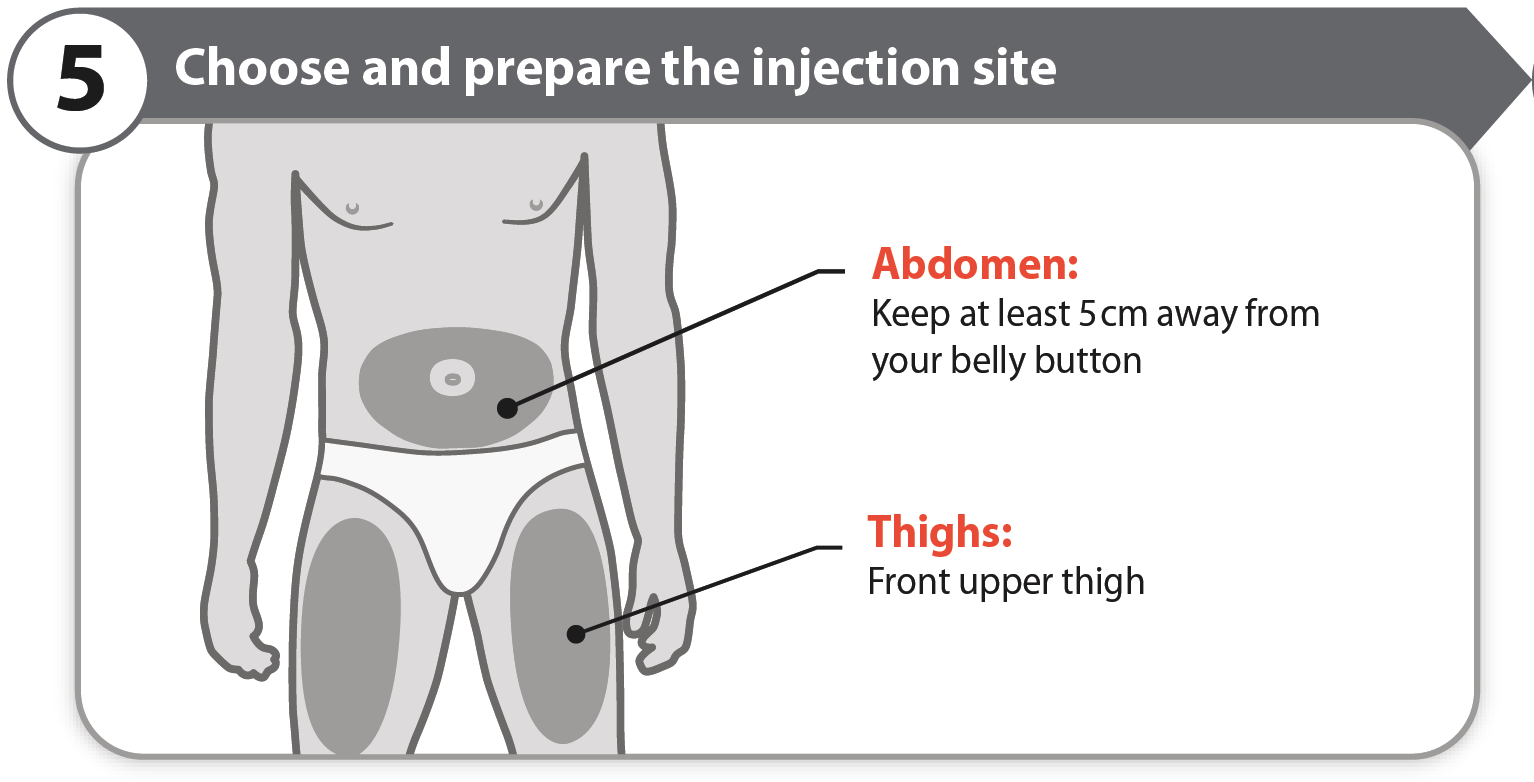
**Kahjustuste vältimiseks hoidke süstlit alati silindrist.**



**Ravimi kontrollimine**

* Vaadake hoolikalt ravimit läbi süstla akna.
* Ravimi kontrollimise ajal kallutage süstalt ettevaatlikult edasi ja tagasi.
* **Ärge** loksutage süstlit. Loksutamine võib ravimit kahjustada.
* Veenduge, et süstlis olev ravim oleks läbipaistev ja värvitu kuni väga helepruun ega sisaldaks helbeid ega muid tahkeid osakesi. Normaalne on näha aknas ühte või mitut õhumulli. **Ärge** proovige õhumulle eemaldada.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Süstekoha valik ja ettevalmistamine**

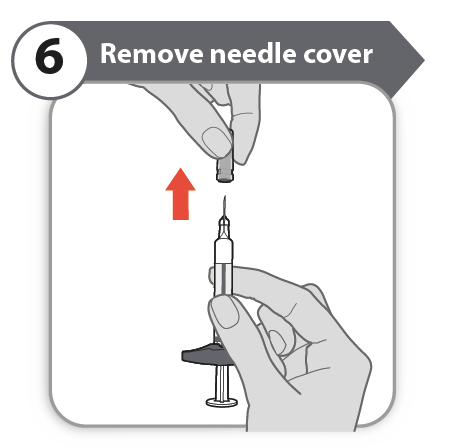
**Reied**

Reie ülaosa

**Kõht**

Vähemalt 5 cm nabast eemal

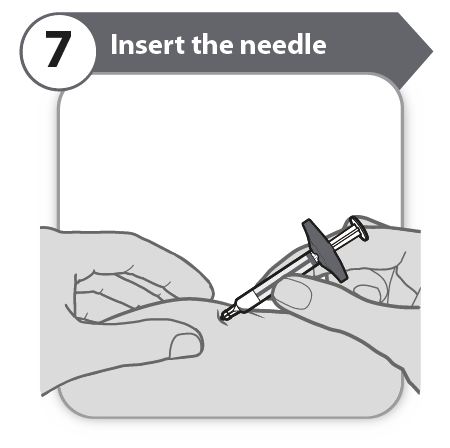
* Valige süstimiseks iga kord erinev koht.
* **Ärge** süstige kohtadesse, kus luu on väga lähedal naha all või kus naha all on verevalum, nahk on punetav, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide ja venitusarmide kohtadesse.
* Kui teil on psoriaas, ärge süstige ravimit nahal olevatesse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse ega ketendavatesse naastudesse või nahakahjustustesse.
* **Ärge** süstige läbi riiete.
* Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega.
* Laske süstekohal kuivada.



**Nõelakatte eemaldamine**

* Hoidke süstlit süstla silindrist. Kui olete valmis süstima, siis tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt otse maha, hoides nõela endast eemale suunatuna.
* Vedelikutilk nõela otsas on normaalne, kui te eemaldate nõelakatte.
* Visake nõelakate ära teravate esemete hävitamise anumasse.

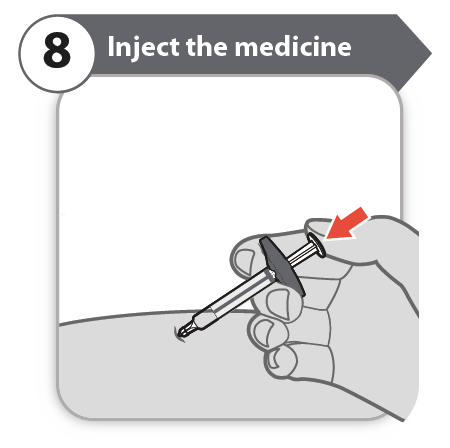
**Märkus:** Olge süstli käsitsemisel ettevaatlik, et vältida juhuslikku nõelatorkevigastust.



**Nõela sisestamine**

* Võtke puhastatud süstekohas nahavolt näppude vahele.
* Sisestage nõel 45‑kraadise nurga all kogu ulatuses nahka (nagu joonisel näidatud).
* Pärast nõela sisestamist laske nahavolt lahti.

**Oluline:** **Ärge** suruge nõela uuesti naha sisse. Kui te olete juba nõela sisestanud ning otsustate ümber süstimiskoha suhtes, siis peate te kasutusele võtma uue süstli.

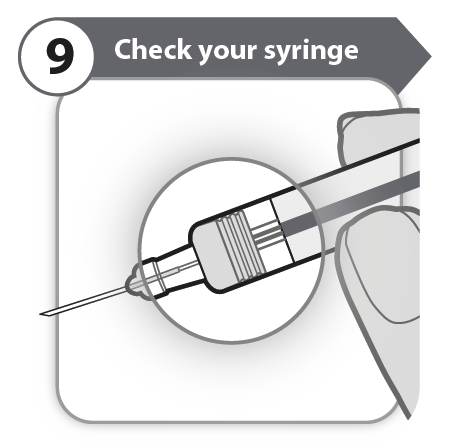


**Ravimi süstimine**

* Lükake kolb aeglase ja ühtlase survega kogu ulatuses alla seni, kuni kogu silinder on tühi. Tavaliselt kulub 2...5 sekundit kogu annuse manustamiseks.

**Märkus:** Pärast kolvi täielikku alla vajutamist on süstlit soovitatav nahas hoida veel 5 sekundit.

* Tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, nagu sisestasite.



**Süstla kontrollimine**

* Kontrollige, kas kogu ravim on süstlist väljutatud.
* **Ärge mitte kunagi sisestage sama nõela uuesti nahka.**
* **Ärge mitte kunagi pange nõelale korki peale tagasi.**

**Märkus:** Kui hall stopper ei ole näidatud kohas, võib osa ravimist olla jäänud süstimata. Võtke kohe ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Kasutatud süstla hävitamine**

* Visake süstal kohe ära, järgides arsti või apteekri antud juhiseid ja kohalikke tervisekaitse ja ohutuse nõudeid.



**Süstimise järel**

* Vaadake hoolikalt süstekohta. Kui süstekohas on verd, siis vajutage puhta vatitupsu või marlipadjakesega mõneks sekundiks õrnalt süstekohale.
* **Ärge** süstekohta hõõruge.

**Märkus:** Hoidke kasutamata süstlaid originaalkarbis külmkapis.

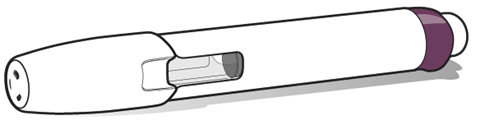
Vt

pakendi infoleht: teave patsiendile

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Amsparity 40 mg süstelahus pen-süstlis**

adalimumab



**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Amsparity’ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
* Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Amsparity kasutamist

3. Kuidas Amsparity’t kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Amsparity’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Amsparity ja milleks seda kasutatakse**

Amsparity sisaldab toimeainena adalimumabi, mis avaldab toimet teie organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile).

Amsparity on ette nähtud alljärgnevate põletikuliste haiguste raviks:

* reumatoidartriit
* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
* entesiidiga seotud artriit lastel
* anküloseeriv spondüliit
* anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
* psoriaatiline artriit
* psoriaas
* mädane higinäärmepõletik
* Crohni tõbi
* haavandiline koliit ja
* mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Amsparity toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad organismis spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Amsparity blokeerib (kõrvaldab) TNFalfaga seondudes selle valgu toime ja vähendab nende haiguste korral esinevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske aktiivne reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid (haiguse kulgu mõjutavaid ravimeid), näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile reumatoidartriidi raviks Amsparity.

Amsparity’t võib kasutada raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva ravita metotreksaadiga.

On tõestatud, et Amsparity aeglustab liigeste luulise ja kõhrelise osa haigusest põhjustatud kahjustumist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Amsparity’t koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Amsparity’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseeas.

Amsparity’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2…17‑aastastel lastel. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid (haiguse kulgu mõjutavaid) ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks Amsparity.

Entesiidiga seotud artriit lastel

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse patsientidele entesiidiga seotud artriidi raviks Amsparity.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Amsparity’t kasutatakse nende seisunditega täiskasvanute raviks. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletik, mida seostatakse psoriaasiga.

Amsparity’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Amsparity võib aeglustada liigeste kõhrelise ja luulise osa haigusest põhjustatud kahjustumist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel tekivad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Amsparity’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Amsparity’t kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks ka lastel ja noorukitel vanuses 4…17 aastat, kelle puhul paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*’ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (kühmud) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Amsparity’t kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Amsparity võib vähendada esinevate kühmude ja abstsesside arvu ning haigusega sageli kaasnevat valu. Alguses võidakse teile anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Amsparity.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Amsparity’t kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6…17‑aastastel lastel.

Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on põletikuline jämesoolehaigus.

Amsparity’t kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6…17 aastat. Kui teil on haavandiline koliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Amsparity.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne uveiit ehk soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Amsparity toimel põletik väheneb.

Amsparity’t kasutatakse:

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kui põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2‑aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

Alguses võidakse teile anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Amsparity.

**2. Mida on vaja teada enne Amsparity kasutamist**

**Amsparity’t ei tohi kasutada**

* + kui te olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui teil on raske infektsioon (nakkushaigus), sealhulgas aktiivne tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või oportunistlikud infektsioonid (nõrgestatud immuunsüsteemiga seotud ebatavalised infektsioonid). Tähtis on teatada arstile, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on teatada arstile, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Amsparity kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

On tähtis, et teie ja teie arst märgiks üles teie ravimi nime ja partiinumbri.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine, peapööritus, turse või lööve, ärge rohkem Amsparity’t süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil esineb infektsioon, sealhulgas pikaajaline või piirdunud infektsioon (nt jalahaavand), konsulteerige enne Amsparity kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
  + Amsparity’ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla rasked, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite põhjustatud infektsioonid või oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised nakkustekitajad) ja sepsis (veremürgistus). Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on teatada arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

* Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib teie arst teid enne Amsparity’ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab põhjalikku meditsiinilist hindamist, sealhulgas teie haigusloo põhjalikku hindamist, ja sõeluuringute tegemist (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliinproov). Nende uuringute tegemine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile.
* Väga tähtis on arstile teatada, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega.
* Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
* Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, teatage sellest kohe oma arstile.

Reisimine / infektsioonide kordumine

* Teatage oma arstile, kui olete elanud või reisinud piirkondades, kus esineb sageli selliseid seeninfektsioone, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos.
* Teatage arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
* Kui te saate ravi Amsparity’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

B‑hepatiidi virus

* Teatage oma arstile, kui te olete B‑hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV‑sse. Teie arst peab teile HBV suhtes analüüse tegema. Adalimumab võib selle viiruse kandjatel põhjustada HBV infektsiooni uuesti aktiveerumist (reaktivatsiooni). Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui võtate teisi immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

* Kui olete vanem kui 65‑aastane, võite Amsparity kasutamise ajal olla vastuvõtlikum infektsioonide suhtes. Kui te saate ravi Amsparity’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. Tähtis on teatada oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgiline või hambaravi

* Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teatage oma arstile, et te kasutate Amsparity’t. Teie arst võib soovitada Amsparity’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* Kui teil on või tekib demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat eralduskihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab teie arst, kas te tohite Amsparity’t kasutada või ravi Amsparity’ga jätkata. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud haigust tekitavaid baktereid või viiruseid, mis võivad tekitada infektsioone ja mida ei tohi Amsparity’ga ravi ajal manustada. Pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastele enne Amsparity’ga ravi alustamist tehtud kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised. Kui te saate raseduse ajal Amsparity’t, võib teie sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. Tähtis on teatada oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et kasutasite raseduse ajal Amsparity’t, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* Tähtis on teatada arstile, kui te põete või olete kunagi põdenud rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Amsparity’ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge kohe arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

* Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

* Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud vähkkasvajaid. Raskema reumatoidartriidiga inimestel, kes on põdenud haigust pikka aega, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi pahaloomuline kasvaja) või leukeemia (vererakkude ja luuüdi pahaloomuline kasvaja) tekkeks. Kui te kasutate Amsparity’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud vähelevinud ja rasket lümfoomi vormi. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6‑merkaptopuriiniga. Teatage oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6‑merkaptopuriini koos Amsparity’ga.
* Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahavähke. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha piirkonnad või muutub vanade kahjustuskollete välimus, teatage sellest oma arstile.
* Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (teatud kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, on esinenud peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, pidage nõu oma arstiga, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* Harvadel juhtudel võib ravi Amsparity’ga põhjustada luupusetaolist sündroomi. Võtke ühendust oma arstiga, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

**Muud ravimid ja Amsparity**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Amsparity’t võib võtta koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (nt sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA‑d).

Suurenenud riski tõttu raskete infektsioonide tekkeks ei tohi te Amsparity’t võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kuna risk infektsioonide, sh raskete infektsioonide tekkeks ja teisteks võimalikeks farmakoloogilisteks koostoimeteks võib olla suurenenud, ei ole adalimumabi ega ka teisi TNF‑i antagoniste soovitatav kasutada koos anakinra või abatatseptiga. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

Te peate peab kaaluma piisavate rasestumisvastaste vahendite kasutamist raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Amsparity’ga ravi.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Amsparity’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Amsparity’t võib kasutada imetamise ajal.

Kui teie saate raseduse ajal Amsparity’t, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te teatate enne vaktsineerimist oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, et kasutasite raseduse ajal Amsparity’t. Lisateave vaktsiinide kohta vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Amsparity mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Amsparity manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

**Amsparity sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,16 mg polüsorbaat80 ühes 0,8 ml üheannuselises pen‑süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80‑le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

**Amsparity sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

**3. Kuidas Amsparity’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui vajate erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Amsparity tugevuse.

Amsparity’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Amsparity’ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Amsparity’t kasutada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Amsparity’ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada teile määrata 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

*Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

*Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Soovitatav Amsparity annus on 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Soovitatav Amsparity annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist. Amsparity süstimist tuleb jätkata niikaua, nagu arst on teile selgitanud. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg*

Amsparity soovitatav algannus on 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 4...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity soovitatav algannus on 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12...17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Amsparity soovitatav algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb ühe nädala pärast 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

*Lapsed ja noorukid alates vanusest 6...17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline annustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse manustamise sagedust 20 mg‑ni igal nädalal.

*Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline annustamisskeem on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) kahe nädala pärast.

Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Amsparity tavaline annustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg algannusena (nelja 40 mg süstena ühes ööpäevas või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas) 2 nädalat hiljem ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg‑ni igal nädalal või 80 mg‑ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga alla 40 kg*

Tavaline Amsparity annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

*Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem*

Tavaline Amsparity annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18‑aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama määratud annusega.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on algannusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühes ööpäevas), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Amsparity süstimist tuleb jätkata niikaua, nagu arst on teile selgitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Amsparity’ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Amsparity’t võib kasutada ka üksinda.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

*Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg*

Amsparity tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

*Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem*

Amsparity tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

**Manustamisviis ja -tee**

Amsparity’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Amsparity süstimise kohta on käesoleva infolehe lõpus.**

**Kui te kasutate Amsparity’t rohkem, kui ette nähtud**

Kui te süstite Amsparity’t kogemata sagedamini, kui peaks, võtke kohe ühendust oma arstiga või apteekriga ja selgitage, et te olete saanud rohkem ravimit kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui te unustate Amsparity’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Amsparity järgmine annus niipea, kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage algselt ettenähtud päeval, nagu juhul, kui te ei oleks vahepealset annust unustanud.

**Kui te lõpetate Amsparity kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks Amsparity’ga peab olema tehtud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Amsparity süsti.

**Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda alljärgnevat nähtu:

* raske lööve, nõgestõbi või allergilise reaktsiooni muud nähud
* näo, käte, jalgade turse
* hingamis- või neelamisraskus
* õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb **arstile teatada niipea kui võimalik**:

* infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha
* närviprobleemide sümptomid, nagu surin, tuimus, topeltnägemine või käe või jala nõrkus
* nahavähi nähud, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud nähud ja sümptomid võivad olla tingitud adalimumabi kasutamisel täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimetest.

**Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui ühte inimest 10‑st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus)
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik)
* peavalu
* kõhuvalu
* iiveldus ja oksendamine
* nahalööve
* valu lihastes või liigestes.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
* sooleinfektsioonid (sh gastroenteriit)
* nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
* kõrvainfektsioonid
* suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
* suguteede infektsioonid
* kuseteede infektsioon
* seeninfektsioonid
* liigeste infektsioonid
* healoomulised kasvajad
* nahavähk
* allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
* vedelikupuudus
* tujukõikumised (sh depressioon)
* ärevus
* unehäired
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
* migreen
* närvijuure pitsumise sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu)
* nägemishäired
* silmapõletik
* silmalau põletik ja silmade turse
* vertiigo (tunne, nagu ruum pöörleks)
* südamepekslemise tunne
* kõrge vererõhk
* õhetus
* verevalum (hüübinud verest tingitud paistetus)
* köha
* astma
* õhupuudus
* seedetrakti verejooks
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
* maohappe tagasivoolu haigus
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
* sügelus
* sügelev lööve
* verevalumid
* nahapõletik (nt ekseem)
* sõrme- ja varbaküünte murdumine
* suurenenud higistamine
* juuste väljalangemine
* psoriaasi uus avaldumine või halvenemine
* lihasespasmid
* veri uriinis
* neeruprobleemid
* valu rinnus
* turse (vedeliku kogunemine organismis, mis põhjustab haaratud kudede paistetust)
* palavik
* vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
* haavade aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* oportunistlikud (ebatavalised) infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigustele on vähenenud)
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
* silmainfektsioonid
* bakteriaalsed infektsioonid
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
* vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk)
* immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
* vaskuliit (veresoonte põletik)
* treemor (värisemine)
* neuropaatia (närvikahjustus)
* ajuinfarkt (insult)
* kahelinägemine
* kuulmiskaotus, sumin kõrvus
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, näiteks jätab lööke vahele
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas
* südameinfarkt
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja verehüüve, veresoone ummistus
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletik)
* kopsuemboolia (kopsuarteri ummistus)
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine kopsukelmeõõnde)
* kõhunäärmepõletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
* raskused neelamisel
* näo turse (näo paistetus)
* sapipõie põletik, kivid sapipõies
* rasvmaks (rasva kuhjumine maksarakkudesse)
* öine higistamine
* armid
* ebatavaline lihaskoe lagunemine
* süsteemne erütematoosne luupus (immuunsüsteemi häire, sealhulgas naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
* unehäired
* impotentsus
* põletikud.

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* leukeemia (vere ja luuüdi vähk)
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
* hulgiskleroos
* närvide häired (nagu nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasenõrkust, ebatavalisi aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
* süda lõpetab pumpamise
* kopsufibroos (kopsude armistumine)
* sooleperforatsioon ehk soolemulgustus (auk sooleseinas)
* hepatiit (maksapõletik)
* B‑hepatiidi infektsiooni ägenemine (reaktivatsioon)
* autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
* Stevensi-Johnsoni sündroom (gripisarnaste sümptomite ja villilise lööbega eluohtlik reaktsioon)
* allergilise reaktsiooniga seotud näoturse (paistetus)
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
* luupusetaoline sündroom
* angioödeem (piirdunud nahaturse)
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

* hepatospleeniline T‑rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga)
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp)
* Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.
* maksapuudulikkus
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub lihasenõrkuse ja sellega kaasneva nahalööbena)
* kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil. Muuhulgas on need alljärgnevad.

**Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede väike arv
* vere punaliblede väike arv
* vere lipiididesisalduse (rasvade) suurenemine
* maksaensüümide suurenenud aktiivsus.

**Sage** (võib mõjutada kuni ühte inimest 10‑st)

* vere valgeliblede suur arv
* vereliistakute väike arv veres
* vere kusihappesisalduse suurenemine
* vere ebatavaline naatriumisisaldus
* vere väike kaltsiumisisaldus
* vere väike fosfaatidesisaldus
* vere suur suhkrusisaldus
* laktaadi dehüdrogenaasi suur aktiivsus veres
* autoantikehad veres
* vere väike kaaliumisisaldus.

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni ühte inimest 100‑st)

* bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib mõjutada kuni ühte inimest 1000‑st)

* vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide väike arv.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Amsparity’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pen‑süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Teine hoidmisvõimalus

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Amsparity pen‑süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva; veenduge, et pen‑süstel oleks valguse eest kaitstud. Kui pen‑süstel on külmkapist välja võetud ja seda hoitakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 30 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pen‑süstel esimest korda külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Amsparity sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Teised koostisosad on L‑histidiin, L‑histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edetaatdinaatriumdihüdraat, L‑metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „Amsparity sisaldab polüsorbaat 80“ ja „Amsparity sisaldab naatriumi“).

**Kuidas Amsparity pen‑süstel välja näeb ja pakendi sisu**

Amsparity 40 mg süstelahus pen‑süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Amsparity pen‑süstel on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi läbipaistvat värvitut kuni väga helepruuni lahust.

Pakendis on patsiendile kasutamiseks 1, 2, 4 või 6 pen‑süstlit koos vastavalt 2 (üks on varuks), 2, 4 või 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Amsparity võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen‑süstlina.

**Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**Tootja**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel.: +3705 2514000 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

**KASUTUSJUHISED**

Amsparity (adalimumab)

Üheannuseline pen‑süstel

40 mg, nahaaluseks süstimiseks

**Hoidke infoleht alles. Käesolevas juhises kirjeldatakse süsti ettevalmistamist ja süstimist etapphaaval.**

**Hoidke Amsparity pen‑süstlit külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.**

**Hoidke Amsparity pen‑süstlit kuni kasutamiseni originaalkarbis, valguse eest kaitstult.**

**Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Amsparity süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt 30 päeva.**

**Hoidke Amsparity’t, süstetarvikuid ja kõiki teisi ravimeid lastele kättesaamatus kohas.**

Amsparitysüstelahus tarnitakse ühekordseks kasutamiseks ette nähtud pen‑süstlis, mis sisaldab ühte ravimiannust.

**Ärge püüdke** Amsparity’t endale ise süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas süstimiseks ette valmistuda ja süstida. Kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker otsustavad, et teie või hooldaja võite ennast kodus ise süstida, siis peate te saama õpetust Amsparity õige ettevalmistamise ja süstimise kohta.

On oluline ka rääkida oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, et olla kindel, kas saite oma ravimi Amsparity annustamise juhistest õigesti aru. Te võite oma kalendrisse ka ette ära märkida, et meeles hoida, millal tuleb Amsparity’t süstida. Rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity õige süstimise kohta.

Pärast vastavat väljaõpet võite Amsparity’t süstida endale ise või süstib seda hooldaja.

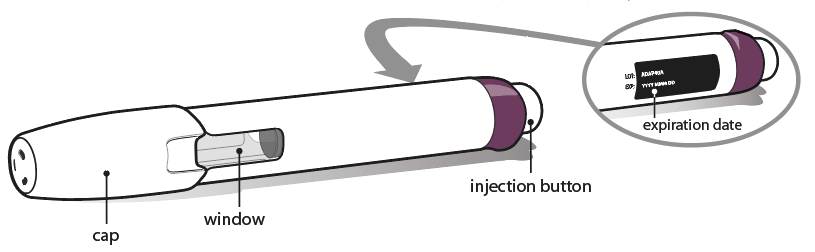
**1. Süstimiseks vajalikud tarvikud**

* Amsparity iga süsti tegemiseks vajate alljärgnevaid tarvikuid. Leidke tarvikute paigutamiseks puhas ja tasane pind.
  + 1 Amsparity pen‑süstel karbis
  + 1 alkoholipadjake karbi sees
  + 1 vatitups või marlipadjake (ei ole lisatud Amsparity karpi)
* Sobiv anum teravate esemete jaoks (ei ole lisatud Amsparity karpi)

**Oluline:** Rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui teil on küsimusi Amsparity süstli või ravimi enda kohta.

**2. Ettevalmistamine**

* Võtke Amsparity karp külmkapist välja.
* Võtke välja 1 Amsparity pen‑süstel ja alkoholipadjake. Kaitske pen‑süstlit otsese päikesevalguse eest. Pange originaalkarp koos kasutamata pen‑süstlitega külmkappi tagasi.
* **Ärge** kasutage pen‑süstlit, kui:
  + teie pen‑süstel või pen‑süstlit sisaldav karp on maha kukkunud;
  + see on külmunud või üles sulanud;
  + see näib kahjustatud;
  + uue karbi kleebised on katki;
  + see on olnud külmkapist väljas rohkem kui 30 päeva;
  + kõlblikkusaeg on lõppenud.
* Kui midagi eelpool mainitust on juhtunud, tuleb süstel kasutuselt kõrvaldada samal viisil kui kasutatud süstel.
* Süstel on kasutusvalmis kohe külmikust võttes.
* Te võite leida, et süstli kasutamine toatemperatuuril vähendab kõrvetustunnet või ebamugavust. Hoidke süstlit toatemperatuuril valguse eest kaitstult 15...30 minutit enne lapsele manustamist.
* Peske käed seebi ja veega ning kuivatage korralikult.
* **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima.

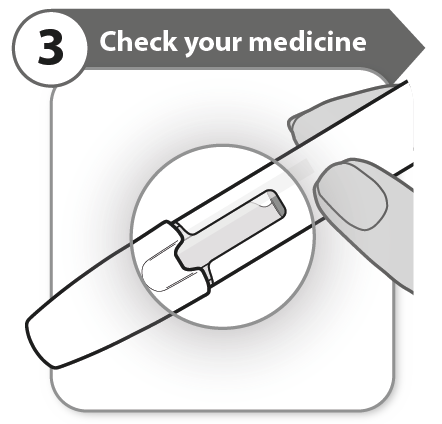


kork

aken

süstimisnupp

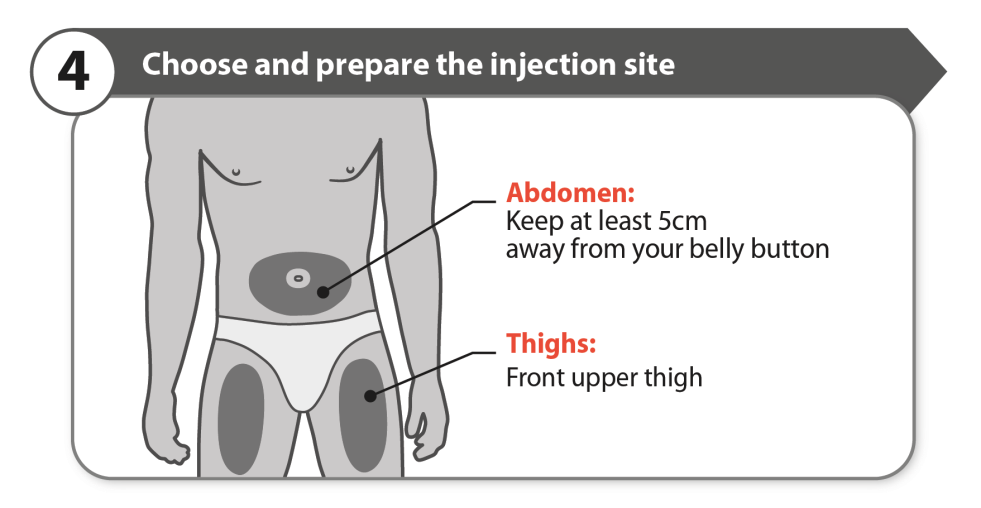
kõlblikkusaeg



**Ravimi kontrollimine**

* Vaadake hoolikalt ravimit läbi süstla akna.
* Ravimi kontrollimise ajal kallutage süstalt ettevaatlikult edasi ja tagasi.
* **Ärge** loksutage süstlit. Loksutamine võib ravimit kahjustada.
* Veenduge, et pen‑süstlis olev ravim oleks läbipaistev ja värvitu kuni väga helepruuni ega sisaldaks helbeid ega muid tahkeid osakesi. Normaalne on näha aknas ühte või mitut õhumulli. **Ärge** proovige õhumulle eemaldada.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravimi kohta, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.



**Reied**

Reie ülaosa

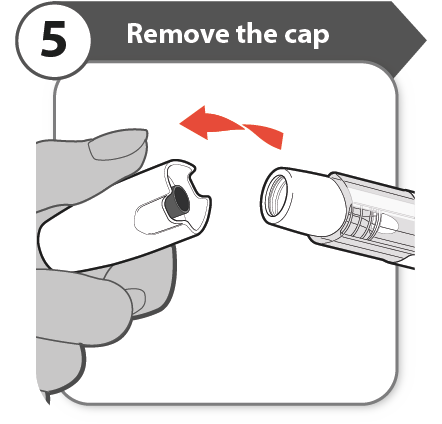
**Kõht**

Vähemalt 5 cm nabast eemal

**Süstekoha valik ja ettevalmistamine**

* Valige süstimiseks iga kord erinev koht.
* **Ärge** süstige kohtadesse, kus luu on väga lähedal naha all või kus naha all on verevalum, nahk on punetav, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide ja venitusarmide kohtadesse.
  + Kui teil on psoriaas, ärge süstige ravimit nahal olevatesse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse ega ketendavatesse naastudesse või nahakahjustustesse.
* **Ärge** süstige läbi riiete.
* Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega.
* Laske süstekohal kuivada.

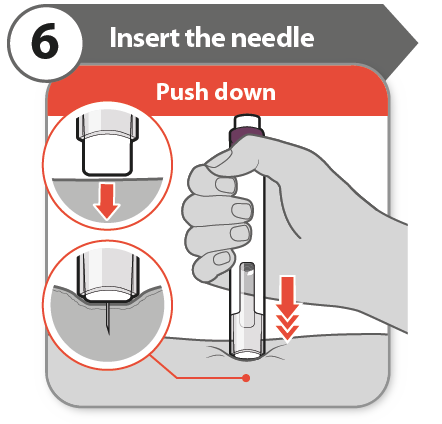
**Korgi eemaldamine**

****

* Keerake korki ja tõmmake see ära.
* Visake kork teravate esemete konteinerisse, sest seda ei ole enam vaja.
* Vedelikutilk nõela otsas on normaalne, kui te eemaldate nõelakatte.

**Ettevaatust!** Olge pen‑süstli käsitsemisel ettevaatlik, et vältida juhuslikku nõelatorkevigastust.

**Märkus:** Nõelakate jääb pärast eemaldamist korgi sisse.



**Naha vastu vajutamine**

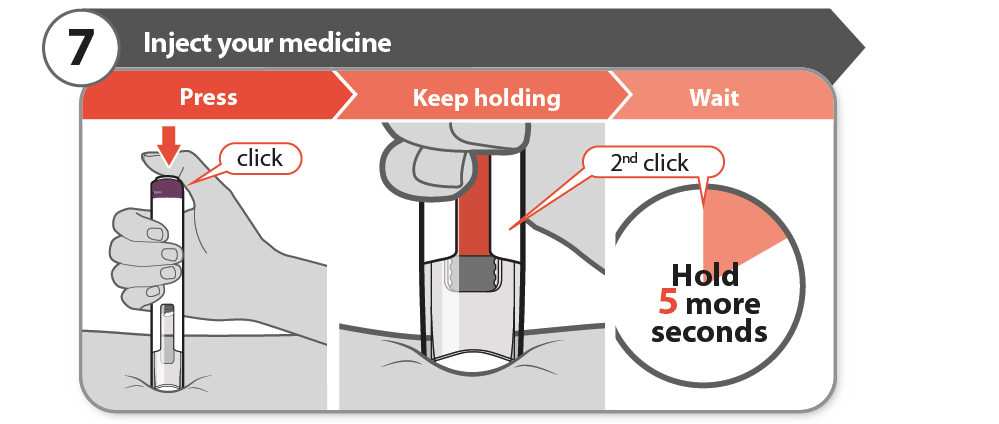
**Nõela sisestamine**

* **Vajutage** pen‑süstel tugevalt 90‑kraadise nurga all vastu nahka, nagu joonisel näidatud.

**Märkus.** Pen‑süstli naha vastu vajutamisel siseneb nõel ise nahka. Kui vajutate pen‑süstlit piisavalt tugevasti vastu nahka, siis aktiveerub süstimisnupp.

* **Hoidke pen‑süstlit vastu nahka vajutatuna kuni 8. etapini.**

**Oluline:** **Ärge** suruge nõela uuesti naha sisse. Kui te olete juba nõela sisestanud ning otsustate ümber süstimiskoha suhtes, siis peate te kasutusele võtma uue pen-süstli.



**Hoidke veel 5 sekundit**

**2. klõps**

**Klõps**

**Vajutage**

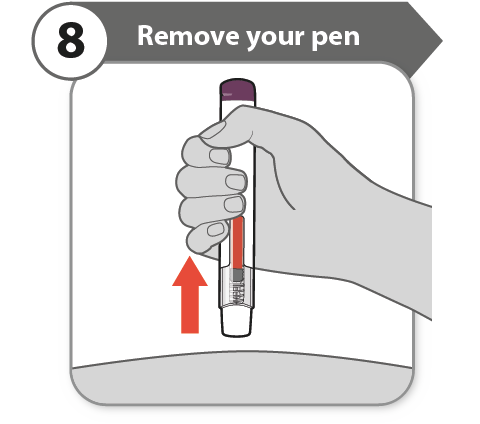
**Oodake**

**Hoidke**

**Ravimi süstimine**

* **Vajutage** süstimisnupp kogu ulatuses alla; kuulete klõpsu. Te võite sõrme süstimisnupult ära võtta kui süstimine on alanud.
* **Jätkake** pen‑süstli hoidmist tugevasti vastu nahka seni, kuni oranž riba aknas liigub. Tavaliselt kulub 3...10 sekundit kogu annuse manustamiseks.
* 2. klõpsu järel **oodake** veel vähemalt 5 sekundit, et kogu ravim saaks imenduda.

**Märkus:** Kui te ei suuda süstimisnuppu lõpuni vajutada, tuleb see sellest, et te ei suru pen‑süstlit piisavalt tugevalt. Võtke näpp süstimisnupult ära ja lükake pen‑süstlit tugevalt veelgi rohkem vastu nahka. Seejärel proovige uuesti nuppu vajutada. Kui see ei toimi, võib süstekoha kõvemaks muutmiseks abi olla süstekoha naha pinguldamisest. Kõvem süstekoht muudab süstimisnupu vajutamise lihtsamaks.

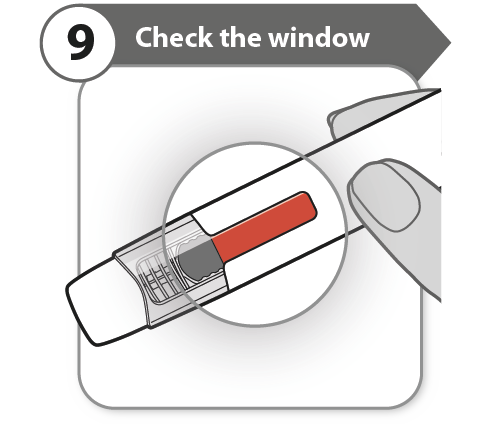


**Pen‑süstli eemaldamine**

* **Ärge eemaldage pen‑süstlit enne, kui 2. klõpsust ei ole möödunud vähemalt 5 sekundit.**
* Eemaldage pen‑süstel nahalt.

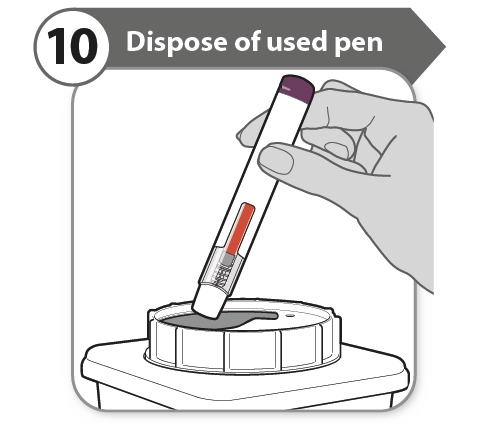
**Märkus:** Pärast pen‑süstli nahalt eemaldamist jääb nõel automaatselt kaetuks.

* Kui te märkate pärast süstimist nahal mõnda ravimi tilka, siis oodake järgmisel süstimisel pikemalt, enne kui eemaldate pen‑süstli oma nahalt.



**Akna kontrollimine**

* Aknas peab näha olema oranž riba.
* Kui aknas ei ole oranži värvi näha või kui tundub, et ravimi manustamine on pooleli, siis see tähendab, et täisannus jäi manustamata. Võtke kohe ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
* **Ärge süstige uut annust.**



**Kasutatud pen‑süstli hävitamine**

* Visake pen‑süstel ära kohe, järgides arsti, meditsiiniõe või apteekri antud juhiseid ja kohalikke tervisekaitse seaduseid.



**Süstimise järel**

* Vaadake hoolikalt süstekohta. Kui süstekohas on verd, siis vajutage puhta vatitupsu või marlipadjakesega mõneks sekundiks õrnalt süstekohale.
* **Ärge** hõõruge süstekohta.

**Märkus:** Hoidke kasutamata pen‑süstlid originaalkarbis külmkapis.

Vt

pakendi infoleht: teave patsiendile