|  |  |
| --- | --- |
| ET | See dokument on ravimi Yuflyma heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (VR/0000255330) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.  Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yuflyma> |

**I LISA**

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis

1. **KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis

Üks üheannuseline 0,4 ml pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

1. **RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt läbipaistev, värvitu või kahvatupruun lahus.

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

Reumatoidartriit

Yuflyma kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

* mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite, sh metotreksaadi, toime ei ole piisav;
* raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

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

On näidatud, et adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogilise leiu alusel mõõdetuna liigesekahjustuse progresseerumist ja parandab liigeste toimivust, kui seda manustatakse koos metotreksaadiga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit*

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

*Entesiidiga seotud artriit*

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

Aksiaalne spondüloartriit

*Anküloseeriv spondüliit (AS)*

Yuflyma on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on olnud ebapiisav.

*Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta*

Yuflyma on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ei ole AS radiograafilist leidu, kuid on objektiivsed põletikuleiud (CRV tõus ja/või MRT leid), ning kelle ravivastus mittesteroidsetetele põletikuvastastele ravimitele on olnud ebapiisav või kellel on talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

Yuflyma on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kui ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav.

Adalimumab on näidanud perifeerse liigesekahjustuse süvenemise pidurdumist, mõõdetuna röntgenoloogiliselt polüartikulaarse sümmeetrilise haigusvormiga patsientidel (vt lõik 5.1) ja füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaas

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise kroonilise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi.

Naastuline psoriaas lastel

Yuflyma 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

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

Crohni tõbi

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga, või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Crohni tõbi lastel

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kellel on talumatus või vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivusega haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kes ei talu või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit lastel

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja/või 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit

Yuflyma 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.

Uveiit lastel

Yuflyma on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on ebapiisav, kes ei ole talunud konventsionaalset ravi või kellele konventsionaalne ravi ei sobi.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Yuflyma’ga peavad alustama ja jälgima eriarstid, kellel on Yuflyma näidustuseks olevate haiguste diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Yuflyma’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Yuflyma’ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Yuflyma’t ise süstida, kui arst peab seda otstarbekaks, ja vajaliku meditsiinilise järelevalve all.

Ravi ajal Yuflyma’ga tuleb kaasuvat ravi (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained) optimeerida.

Annustamine

*Reumatoidartriit*

Yuflyma soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süstena. Ravi ajal Yuflyma’ga peab metotreksaadi manustamist jätkama.

Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimise kohta teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, saada kasu adalimumabi annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab ravi jätkamise uuesti läbi vaatama.

*Manustamise katkestamine*

Võib tekkida vajadus manustamise katkestamiseks, nt enne operatsiooni või tõsise infektsiooni korral.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et adalimumabi taasalustamisel pärast 70-päevast või pikemat ravipausi oli kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiil sarnane katkestusele eelnenuga.

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

Yuflyma soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, manustatuna igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süstena.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab ravi jätkamise uuesti läbi vaatama.

*Psoriaas*

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

Kui patsient ei ole 16 nädala jooksul ravile allunud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, on ebapiisav, olla kasu annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal. Pärast annuse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu-riski suhet ravi jätkamisel annusega 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Kui annusega 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal saavutatakse rahuldav ravivastus, võib manustamissagedust taas vähendada 40 mg-ni igal teisel nädalal.

*Mädane hidradeniit*

Soovitatav Yuflyma annustamisskeem mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidele algannusena 1. päeval 160 mg (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast (15. päeval) 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (manustatuna kahe 40 mg süstena samal päeval). Yuflyma kasutamise ajal võib vajaduse korral jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks ravi ajal Yuflyma’ga igapäevaselt paikset antiseptikumi mädase hidradeniidi lööbe puhastamiseks

Kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Ravi katkestamisel võib jätkata Yuflyma 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).

*Crohni tõbi*

Soovitatav annustamisskeem ravi alustamisel Yuflyma’ga mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0. nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0. nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena samal päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 80 mg 2. nädalal (manustatuna kahe 40 mg süstena samal päeval), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

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

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu Yuflyma annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

*Haavandiline koliit*

Soovitatav annustamisskeem Yuflyma’ga ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidele on 0. nädalal 160 mg (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahe järjestikuse päeva jooksul), millele järgneb 80 mg 2. nädalal hiljem (kaks 40 mg süsti ühe päeva jooksul). Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu Yuflyma annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 28 nädala jooksul pärast ravi. Ravi Yuflyma’ga ei tohi jätkata patsientidel, kellel puudub selle aja jooksul ravivastus.

*Uveiit*

Yuflyma soovitatav annus täiskasvanud uveiiti põdevatele patsientidele on algannus 80 mg, millele järgneb nädal pärast algannust 40 mg igal teisel nädalal. Ainult adalimumabiga ravi alustamise kogemused on piiratud. Ravi Yuflyma’ga võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või muude mitte-bioloogiliste immunomoduleerivate ainetega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada vastavalt kliinilisele praktikale, alustades kaks nädalat pärast Yuflyma’ga ravi alustamist.

Soovitatav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Erirühmad

*Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Neeru- ja/või maksakahjustus*

Adalimumabi ei ole nendes patsientide populatsioonides uuritud. Annuseid ei saa soovitada.

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest*

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

**Tabel 1. Yuflyma annus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga patsientidele**

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

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 nädala jooksul pärast ravi. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 2-aastastel patsientidel.

*Entesiidiga seotud artriit*

Entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest leitakse Yuflyma soovitatav annus kehakaalu põhjal (tabel 2). Yuflyma’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Yuflyma annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele**

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

Adalimumabi ei ole uuritud alla 6-aastastel entesiidiga seotud artriidiga patsientidel.

*Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit*

Adalimumabi ei ole asjakohane kasutada lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustuste korral.

*Naastuline psoriaas lastel*

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

**Tabel 3. Yuflyma annus naastulise psoriaasiga lastele**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg kuni < 30 kg | Algannus 20 mg, millele järgneb 20 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast algannust |
| ≥ 30 kg | Algannus 40 mg, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast algannust |

Patsiendil, kellel selle aja jooksul ravivastust ei esine, tuleb ravi jätkamist pärast 16. nädalat hoolikalt kaaluda.

Kui on näidustatud adalimumabi kordusravi, tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel on hinnatud keskmiselt 13 kuud.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 4-aastastel lastel.

*Mädane hidradeniit noorukitel (alates 12. eluaastast, kaaluga vähemalt 30 kg)*

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

Soovitatav Yuflyma annus on 0. nädalal 80 mg, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast subkutaanse süstena.

Noorukitel, kelle ravivastus Yuflyma 40 mg-le igal teisel nädalal on ebapiisav, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Yuflyma kasutamise ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks ravi ajal Yuflyma’ga igapäevaselt paikset antiseptikumi mädase hidradeniidi lööbe puhastamiseks.

Kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui ravi katkestatakse, võib Yuflyma’t vajadusel uuesti manustada.

Pikaajalise ravi jätkamise kasulikkust ja riski tuleb regulaarselt hinnata (vt täiskasvanute andmed lõik 5.1).

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 12-aastastel lastel.

*Crohni tõbi lastel*

Crohni tõvega 6...17 aasta vanustele patsientidele leitakse Yuflyma soovitatav annus kehakaalu põhjal (tabel 4). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsiooniannus** | **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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg adalimumabi 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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal |

|  |
| --- |
|  |

Ebapiisava ravivastusega patsiendid võivad annuse suurendamisest kasu saada:

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

Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda uuringus osalejal, kellel puudub 12. nädalaks ravivastus.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 6-aastastel lastel.

*Haavandiline koliit lastel*

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Sissejuhatav annus** | **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 Yuflyma kasutamise ajal 18-aastaseks, peavad jätkama ettenähtud säilitusannust. | | |

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

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 6-aastastel lastel

*Uveiit lastel*

Yuflyma soovitatav annus uveiidiga lastel alates 2 aasta vanusest põhineb patsientide kehakaalul (tabel 6). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

Puudub kogemus, kus laste uveiidi ravimisel adalimumabiga ei manustataks samal ajal ka metotreksaati.

**Tabel 6. Yuflyma annus uveiidiga lastel**

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

Ravi alustamisel Yuflyma’ga võib manustada üks nädal enne säilitusravi alustamist küllastusannust alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 40 mg, või ≥ 30 kg kaaluvatele patsientidele 80 mg. Puuduvad kliinilised andmed adalimumabi küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 2-aastastel lastel.

Soovitatav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

Täielikud kasutusjuhised on pakendi infolehel.

Yuflyma on saadaval teiste kontsentratsioonide ja ravimvormidena.

* 1. **Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid nagu 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-antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infkektsioonide tekkimise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne Yuflyma’ga ravimist, selle ajal ja pärast ravi hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Yuflyma’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 Yuflyma’ga ravi riski/kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „*Teised oportunistlikud infektsioonid“*).

Patsiente, kellel tekib ravi ajal Yuflyma’ga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja teostada täielik diagnostiline hindamine. Kui patsiendil tekib uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Yuflyma manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seenevastast ravi, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Yuflyma kasutamist patsientidel, kellel on haigusloos retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

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

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud tõsised infektsioonid on kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. On teatatud infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest või surmajuhtumitest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sealhulgas tuberkuloosi reaktivatsioonist ja uuesti tekkimisest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne ravi alustamist Yuflyma’ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab hõlmama põhjalikku meditsiinilist hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi kohta või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (nt tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; võivad kohalduda kohalikud soovitused). On soovitatav märkida tehtud uuringud ja nende tulemused patsiendi teabekaardile. Ravimit määravad arstid peavad meeles pidama valenegatiivse tuberkuliintesti võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi Yuflyma’ga 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 kogenud arstiga.

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

Samuti tuleb kaaluda tuberkuloosivastast profülaktilist ravi enne ravi alustamist Yuflyma’ga patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid, vaatamata negatiivsele tuberkuloositestile, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine ei ole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktiveerumise juhte. Mõnel patsiendil, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on tuberkuloos uuesti tekkinud ravi ajal adalimumabiga.

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

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagonistidega ravitavatel patsientidel järjekindlalt ära tuntud ning see on põhjustanud asjakohase ravi hilinemist, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Yuflyma manustamine kohe lõpetada. Selliste patsientide diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kes on kogenud invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravis.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on täheldatud TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb enne ravi alustamist Yuflyma’ga uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida arstiga, kes on pädev B-hepatiidi ravis.

Yuflyma’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. HBV-kandlusega, TNF-antagonistiga ravitavate patsientide samaaegse viirusvastase ravi kohta, et vältida HBV reaktivatsiooni, puuduvad piisavad andmed. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi Yuflyma’ga katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagoniste, k.a adalimumabi on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Ravimit määravad arstid peavad olema ettevaatlikud, kaaludes ravi Yuflyma’ga kaasuva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Yuflyma’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Tõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga oli kliinilistes uuringutes harva. Aeg-ajalt oli mittetõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Yuflyma manustamine kohe lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, milles raviti 64 reumatoidartriidiga patsienti adalimumabiga, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide arvu muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrolliga osas kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati TNF-antagonistiga ravitud patsientide hulgas arvuliselt rohkem pahaloomulisi kasvajaid, k.a lümfoomi, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Neid juhte tekkis siiski harva. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemiajuhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF-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 kujutasid mitmekesiselt erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mis tavaliselt kaasnevad immunosupressiooniga. TNF-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 lõpuga. Adalimumabiga koos on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Arvestada tuleb asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja Yuflyma samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku riskiga. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on haigusloos pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega peab olema eriti ettevaatlik, kaaludes nende patsientide ravi Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

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

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

Hetkel 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 koloskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhistele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sealhulgas aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sealhulgas meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Yuflyma’ga ravitavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Yuflyma’ga ravi alustamist.

Yuflyma’ga 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 süstitud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi kasutavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientide ravimisel Yuflyma’ga peab olema ettevaatlik. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Yuflyma vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Yuflyma’ga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Adalimumabi samaaegset manustamist teiste bioloogiliste modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatseptiga) või teiste TNF-antagonistidega ei soovitata infektsiooniriski võimaliku suurenemise ning teiste farmakoloogiliste kõrvaltoimete tõttu (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 kirurgilist protseduuri ravi ajal Yuflyma’ga, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja toimida asjakohaselt. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientide vanuses üle 65 aasta oli suurem (3,7%) kui neil, kes olid nooremad kui 65 aastat (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Naatriumisisaldus

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 koos metotreksaadiga. Adalimumabi manustamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

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

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Yuflyma’ga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%; kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 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 mõjutad 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).

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

Raseduse ajal adalimumabiga ravitud naistel võib adalimumab läbida platsentat, jõudes vastsündinu seerumisse. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale süstitud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

Yuflyma võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506-l patsiendil kesksetes kontrolliga ja avatud registreerimisuuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi-ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed registreerimisuuringud hõlmasid 6089 patsienti, kellele manustati adalimumabi, ja 3801 patsienti, kellele manustati kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimedas faasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 ning lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

Adalimumabi manustamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu adalimumab mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja kasvajate suhtes.

Samuti on adalimumabi kasutamisel teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (k.a sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktiveerumisest ja mitmesugustest vähkkasvajatest (k.a leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmine kõrvaltoimete loetelu alljärgnevas tabelis 7 põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kogemustele ning on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni <1/100); harva (≥ 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. Tärniga (\*) on tähistatud organsüsteemi klassi veerus, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 7. Kõrvaltoimed**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsüsteemi klass** | **Sagedus** | **Kõrvaltoime** |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sealhulgas sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas  paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suuõõne infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sealhulgas vulvovaginaalne mükoosne infektsioon),  kuseteede infektsioonid (sealhulgas püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sealhulgas viiruslik  meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidomükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*i infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid, divertikuliit1) |
| Hea- ja pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk,  välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline kartsinoom ja lamerakuline kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  elundi tahke neoplasm (sh rinnavähk, kopsu ja kilpnäärme neoplasm),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1) |
| Teadmata | Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom1),  merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom)1),  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sealhulgas 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,  kusihappe sisalduse suurenemine,  ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Meeleolu muutused (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpoesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne juhtum1),  treemor, neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-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 | Aordi aneurüsm,  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,  bilirubiini sisalduse suurenemine |
| Harv | Hepatiit,  B-hepatiidi reaktivatsioon1),  autoimmuunhepatiit1) |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sealhulgas palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1), urtikaaria,  verevalumid (sealhulgas purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1), sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Mitmekujuline erüteem1),  Stevensi-Johnsoni sündroom1),  angioneurootiline turse1),  kutaanne vaskuliit1),  lihhenoidne nahalööve1) |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1) |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihaste-luustiku valu |
| Sage | Lihasspasmid (sh kreatiinfosfokinaasi suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupuselaadne 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 (sealhulgas süstekoha  punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1) |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha),  laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2) |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Aeglasem paranemine |

\* Lisateavet leiate lõikudest 4.3, 4.4 ja 4.8.

\*\* Sealhulgas 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

Patsientidel, kellele manustati mädase hidradeniidi raviks iga nädal adalimumabi, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

Patsientidel, kellele manustati uveiidi raviks adalimumabi igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid 12,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse), võrreldes 7,2%-ga platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsientidega. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide määr adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta Infektsioonid olid peamiselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas ravi adalimumabiga pärast infektsiooni taandumist.

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ning platseebo ja toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrolliga ja avatud uuringutes adalimumabiga täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidomükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja see võib peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta kohta juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidega tehtud adalimumabi uuringutes. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192-l lapsel 498,1 patsiendiaasta kohta adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Adalimumabi uuringus kroonilise naastulise psoriaasiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 77-l lapsel 80,0 patsiendiaasta kohta. Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60-l lapsel 58,4 patsiendiaasta kohta.

Täiskasvanutel läbi viidud adalimumabi kesksetes registreerimisuuringute kontrolliga osades kestusega vähemalt 12 nädalat täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoom nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291-l adalimumabiga ravitud patsiendil *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendil (ravi mediaanne kestus oli adalimumabiga 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 (0,1; 4,5) juhtu 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Lümfoomide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel.

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti summaarse ravi kestusega üle 26 439 patsiendiaasta, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoom nahavähid) tekkesagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide tekkesagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide tekkesagedused on 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 seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ning 8,1% platseebot ja aktiivset kontrollravi saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes adalimumabiga ravitud 3441-st patsiendist kahel tekkisid kliinilised nähud, mis viitavad uuele luupuselaadsele sündroomile. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa ja sapiteede reaktsioonid*

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...104 nädalat, esines ALAT-i aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7%-l adalimumabiga ja 1,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel tekkis ALAT-i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 kuni < 4-aastastel lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga 3. faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi 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, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 1,8% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga kliinilistes uuringutes (algannus 0. nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, järgnevalt 40 mg igal nädalal alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, kontrollperioodi kestusega 12...16 nädalani, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,6%-l kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi kontrolliga 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 kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 2,4%-l kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes haavandilise koliidiga (N = 93) lastel, 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 induktsiooniannust 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 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 tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitavatel patsientidel siiski 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 manustamise 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 teatvitussüsteemi (vt [V lisa) kaudu.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 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-α) inhibiitorid. ATC-kood: L04AB04

Yuflyma on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i 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 ravi adalimumabiga ägeda faasi põletikunäitajate

(C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes algtasemega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate maatriks-metalloproteinaaside (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravitud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku hematoloogilised näitajad.

CRV taseme 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 TNFα 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-l patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati viies randomiseeritud, topeltpimedas ja hea kontrolliga uuringus. Mõnda patsienti raviti kuni 120 kuud. Valu adalimumabi 40 mg / 0,4 ml süstekohas uuriti kahes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ühepoolselt pimendatud kahe perioodiga ristuuringus.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti

vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Adalimumabi või platseebot manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti

vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena koos platseeboga, mida manustati vahepealsetel nädalatel või iga nädal 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimeses manustati platseebot süstena üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Teises manustati 20 mg adalimumabi üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmandas rühmas manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal ja platseebosüste vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti manustama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). 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 esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

Mõlemas RA uuringus VI ja VII hinnati 60 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, kes olid ≥ 18-aastased. Uuringus osalevad patsiendid olid kas patsiendid, kes said parajasti 40 mg / 0,8 ml adalimumabi ja hindasid keskmise süstekohas esineva valu ulatuseks vähemalt 3 cm (0...10 cm visuaalsel analoogskaalal), või olid bioloogilist ravi mittesaanud uuringus osalejad, kellele hakati manustama adalimumabi 40 mg / 0,8 ml. Patsiendid randomiseeriti saama ühekordset adalimumabi annust 40 mg / 0,8 ml või adalimumabi annust 40 mg / 0,4 ml, millele järgnev annus oli üks süste vastupidist ravimit.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutused elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu kohe pärast süstimist, mille tulemuseks mõõdeti 0...10 cm visuaalsel analoogskaalal.

*ACR-i ravivastus*

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 8 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 8**

**ACR vastused 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 | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 6 kuud |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja 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 vastuse 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 jooksul.

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

RA uuringus IV oli adalimumabi ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus 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 vastused juba üks kuni kaks nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

**Tabel 9**

**ACR 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR ravivastuse määrad ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 542 patsiendist, kes randomiseeriti manustama adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 154 patsiendil (90,6%) oli ACR 20 ravivastus, 127 patsiendil (74,7%) ACR 50 ravivastus ja 102 patsiendil (60,0%) oli ACR 70 ravivastus.

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

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (mTSS) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes kasutasid ainult metotreksaati (vt tabel 10).

RA uuringu III avatud lisauuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr patsientiderühmal 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega.

**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 |
| Sharp 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 |
| JSNd skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002. |

a Metotreksaat.

b 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik.

c Põhineb astakanalüüsil.

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%  usaldusintervall) | Adalimumab  N = 274  (95%  usaldusintervall) | Adalimumab/MTX  n = 268  (95%  usaldusintervall) | p-väärtusa | p-väärtusb | p- väärtusc |
| Sharp 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 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algtasemest modifitseerituna Sharpi koguskooris ≤0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanud (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ning 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 algtasemest 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 hea kontrolliga 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 algtasemest 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).

Enamikul uuringus osalejatel, kes RA uuringus III saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, püsis 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 patsiendil püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Süstekoha valu*

Kombineeritud RA ristuuringute VI ja VII korral täheldati vahetult pärast annustamist süstekoha valu statistiliselt olulist erinevust adalimumabi annuse 40 mg / 0,8 ml ning adalimumabi annuse 40 mg / 0,4 ml vahel (keskmine tulemus visuaalsel analoogskaalal oli 3,7 cm *versus* 1,2 cm, skaala 0...10 cm, p < 0,001). See tähendas süstekoha valu mediaani 84%-st vähenemist.

*Aksiaalne spondüloartriit*

*Anküloseeriv spondüliit (AS)*

Aktiivse anküloseeriva spondüliidiga 393 patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav, hinnati adalimumabi toimet (40 mg igal teisel nädalal) kahes randomiseeritud, 24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] oli kõikides rühmades 6,3). 79 (20,1%) patsienti raviti samaaegselt haigust modifitseerivate antireumaatiliste ainetega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimendatud perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid igal teisel nädalal subkutaanselt 40 mg adalimumabi täiendava 28 nädala jooksul. Uuringus osalejad (n = 215, 54,7%), kes ei saavutanud 12., 16. või 20. nädalal ASAS-i 20, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanuid.

315 patsiendiga suurema AS uuringu I tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus adalimumabiga ravitud patsientidel statistiliselt oluline anküloseeriva spondüliidi nähtude ja sümptomite paranemine. Esmalt täheldati olulist vastust 2. nädalal ning see püsis läbi 24 nädala (tabel 12).

**Tabel 12**

**Efektiivsuse ravivastused platseebokontrolliga AS uuringus – nähtude ja sümptomite vähenemine uuringus I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ravivastus** | **Platseebo**  **N = 107** | **Adalimumab**  **N = 208** |
| ASASa 20 |  |  |
| 2. nädal | 16% | 42%\*\*\* |
| 12. nädal | 21% | 58%\*\*\* |
| 24. nädal | 19% | 51%\*\*\* |
| ASAS50 |  |  |
| 2. nädal | 3% | 16%\*\*\* |
| 12. nädal | 10% | 38%\*\*\* |
| 24. nädal | 11% | 35%\*\*\* |
| ASAS70 |  |  |
| 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 adalimumabi ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.

a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud.

b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

Nii SF36 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 läbi viidud väiksemas, randomiseeritud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga AS uuringus II.

*Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit*

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga (nr-axSpA) patsientidel. Uuringus nr-axSpA I hinnati aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsiente. Uuring nr-axSpA II oli ravi ärajätmise uuring aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kellel oli saavutatud remissioon avatud ravi kestel adalimumabiga.

Uuring nr-axSpA I

Uuring nr-axSpA I oli randomiseeritud 12-nädalane topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring, milles hinnati adalimumabi, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal 185 aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsiendil (ravieelselt oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] adalimumabiga ravitud patsientidel 6,4 ja platseebot saanud patsientidel 6,5), kellel puudus piisav ravivastus MSPVA-de suhtes või esines talumatus vähemalt ≥ 1 MSPVA suhtes või vastunäidustus MSPVA-de kasutamiseks.

Uuringu alustamisel sai 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said MSPVA-sid. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati subkutaanselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 144 täiendava nädala jooksul. 12. nädala tulemused näitasid aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel, võrreldes platseeborühmaga (tabel 14).

**Tabel 13**

**Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ravivastus topeltpimedas faasis**  **12. nädalal** | **Platseebo**  **N = 94** | **Adalimumab**  **Nn = 91** |
| ASASa 40 | 15% | 36%\*\*\* |
| ASAS 20 | 31% | 52%\*\* |
| ASAS 56 | 6% | 31%\*\*\* |
| ASAS osaline paranemine | 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 MRT niuderistluu liigestestd,i | -0,6 | -3,2\*\* |
| SPARCC MRT lülisambastd, j | -0,2 | -1,8\*\* |

a Rahvusvahelise Spondüloartriidi Ühingu hinnang (*Assessments of Spondyloarthritis International Society*).

b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

c Anküloseeriva spondüloartriidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

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 teadusuuringute konsortsium (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

i n = 84 platseebo ja adalimumab.

j n = 82 platseebo ja n = 85 adalimumab.

\*\*\*, \*\*, \* Statistiliselt oluline, kui p < 0,001, p < 0,01 ja p < 0,05, vastavalt adalimumab ja platseebo kõigis võrdlustes.

Avatud jätku-uuringus püsis sümptomite ja nähtude paranemine adalimumabi manustamise korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs-CRV ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravitud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRV) ja 104 (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 üldskoori ja SF-36 füüsiliste komponentide skoori (PCS, *Physical Component Score*) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtasemega võrreldes. Tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni paranemine püsis avatud jätku-uuringus ka 156. nädalal.

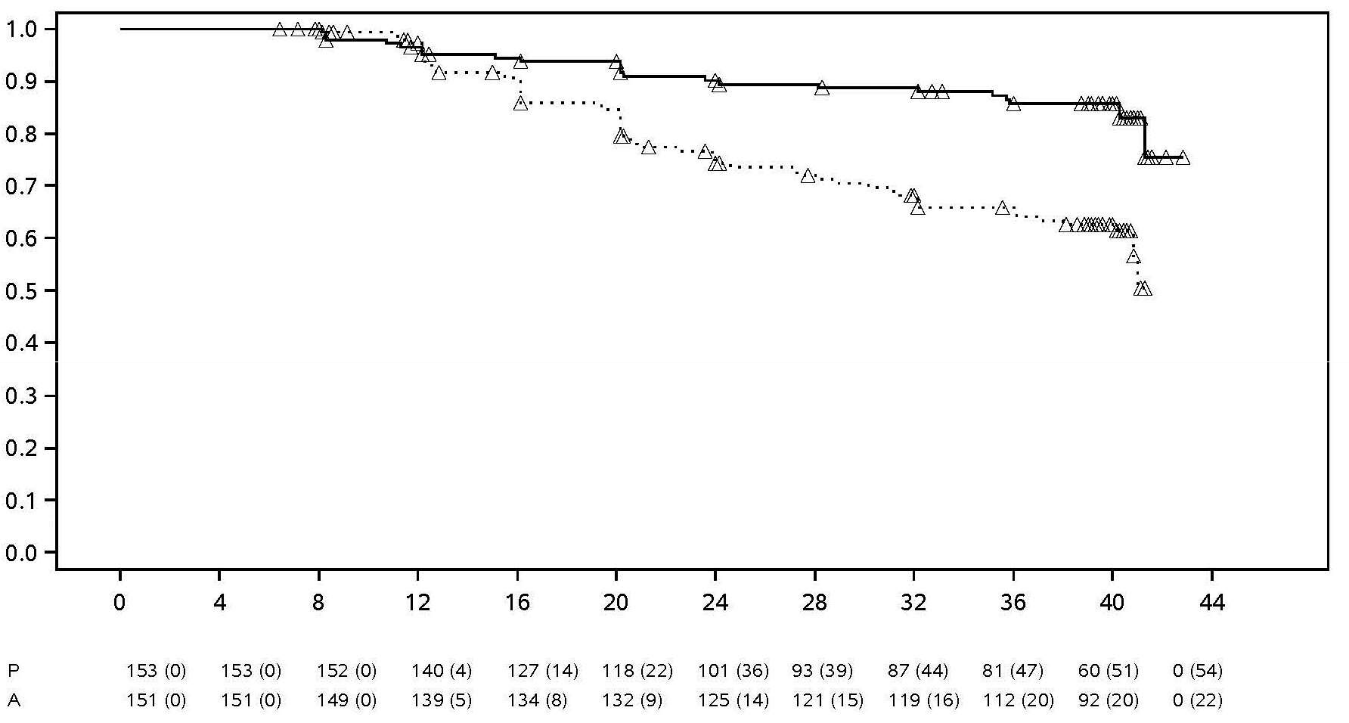
Uuring nr-axSpA II

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsienti (keskmine uuringueelne haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kellel oli ebapiisav ravivastus ≥ 2 MSPVA’le, ei talunud ravi MSPVAdega või see oli vastunäidustatud. Uuringus osalejatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul.

Neil patsientidel oli magnetresonantsuuringuga objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või kõrgenenud hs-CRP (kõrgtundliku meetodiga mõõdetud C-reaktiivse valgu sisaldus seerumis). Patsiendid, kes saavutasid püsiva remissiooni vähemalt 12 nädalaga (n = 305; ASDAS < 1,3 16., 20., 24. ja 28. nädalal) avatud uuringuperioodil, randomiseeriti seejärel jätkama ravi adalimumabiga 40 mg igal teisel nädalal (n = 152) või saama platseeboravi (n = 153) täiendava 40-nädalase topeltpimendatud platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu kogukestus 68 nädalat). Nendel uuringus osalejatel, kelle haigus ägenes topeltpimeda perioodi jooksul, oli lubatud üle minna vähemalt 12-nädalasele päästvale ravile adalimumabiga 40 mg igal teisel nädalal.

Esmaseks tulemusnäitajaks 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. Haiguse ägenemiseta patsientide osakaal topeltpimedal perioodil oli adalimumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (70,4% *vs*. 47,1%, p < 0,001) (joonis 1).

**Joonis 1. Uuringus nr-axSpA II haiguse ägenemiseni kulunud aja kokkuvõtvad Kaplan-Meieri kõverad**



P

A

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

**ÄGENEMISE PUUDUMISE TÕENÄOSUS**

**AEG (NÄDALATES)**

Ravi Platseebo Adalimumab ∆ Tsenseeritud

Märkus. P = platseebo (ohustatute arv (ägenemised)); A = adalimumab (ohustatute arv (ägenemised)).

68-st ägenemisega patsiendist, kes olid määratud ravi katkestamise rühma, läbis 65 patsienti 12-nädalase päästva ravi adalimumabiga. Neist 37 patsienti (56,9%) saavutasid taas remissiooni (ASDAS < 1,3)

12 nädalat pärast avatud ravi taasalustamist.

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi nähud ja sümptomid paranesid 68. nädalaks adalimumabiga pidevalt ravitud patsientidel statistiliselt olulisel määral rohkem kui topeltpimedas uuringuperioodis ravi katkestamise rühma määratud patsientidel (tabel 14).

**Tabel 14**

**Toime ravivastus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Topeltpimedad ravivastused 68. nädalal** | **Platseebo**  **N = 153** | **Adalimumab**  **N = 152** |
| ASASa,b 20 | 47,1% | 70,4%\*\*\* |
| ASASa, b 40 | 45,8% | 65,8%\*\*\* |
| ASASa osaline paranemine | 26,8% | 42,1%\*\* |
| ASDASc inaktiivne haigus | 33,3% | 57,2%\*\*\* |
| Osaline ägenemined | 64,1% | 40,8%\*\*\* |

a Rahvusvahelise Spondüloartriidi Ühingu hinnang (*Assessments of Spondyloarthritis International Society*).

b Algtasemena defineeriti avatud faasi algus, kui patsientidel oli aktiivne haigus.

c Anküloseeriva spondüloartriidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

d Osalise ägenemisena defineeriti ASDAS ≥ 1,3, kuid < 2,1 kahel järjestikusel visiidil.

\*\*\*, \*\*, \* Statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001 ja < 0,01 kõigis adalimumabi ja platseebo võrdlustes.

*Psoriaatiline artriit*

Mõõduka kuni raske aktiivsusega psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahes platseebokontrolliga uuringus, PsA uuringud I ja II. PsA uuring I kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA uuring II kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku-uuringuga, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uuritud patsientide väikese arvu tõttu puuduvad küllaldased tõendid adalimumabi efektiivsusest anküloseeriva spondüliidilaadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

**Tabel 15**

**ACR ravivastus platseebokontrolliga psoriaatilise artriidi 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 vastused PsA uuringus I olid sarnased nii samaaegse ravi korral metotreksaadiga kui ilma selleta. ACR vastused säilisid avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radiograafilisi muutusi. Röntgenülesvõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadest algtasemel ja 24. nädalal topeltpimedas perioodis, kui patsiente raviti adalimumabi või platseeboga ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid adalimumabi avatud uuringus. Kasutati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS), mis sisaldas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharpi koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

Ravi adalimumabiga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna algtasemelt keskmise mTSS järgi (keskväärtus ± standardhälve) 0,8 ± 2,5 platseeborühmas (24. nädalal) ja 0,0 ± 1,9; p < 0,001 adalimumabi rühmas (48. nädalal).

Uuringus osalenutest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei ilmnenud radiograafilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani (n = 102), 84%-l ei ilmnenud radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul.

Adalimumabiga ravitud patsientidel esines, võrreldes platseeboga 24. ravinädalal, statistiliselt oluline paranemine füüsilises funktsioonis, hinnatuna HAQ ja tervise lühiküsimustiku (SF 36) alusel. Paranenud füüsiline funktsioon säilis avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

*Psoriaas*

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti randomiseeritud topeltpimedates uuringutes kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli ≥ 10% ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10) põdevatel täiskasvanud patsientidel, kellele sobis süsteemne ravi või fototeraapia. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti randomiseeritud topeltpimedas uuringus (psoriaasi uuring III) täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kellele sobis süsteemne ravi.

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul manustasid patsiendid platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algannusele järgneval nädalal. Pärast 16 nädala pikkust ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid avatud uuringus manustama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning manustasid 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal veel 19 nädala jooksul. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 18,9 ja arsti üldhinnang (*Physician’s Global Assessment*, PGA) algtaseme tulemus varieerus „mõõdukast” (53% uuringus osalejatest) „raskeni” (41%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid manustasid platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Adalimumabi ja MTX ravikuuride võrdlusandmeid enam kui 16 nädala kohta ei ole. Patsientidel, kes said MTX’i ning saavutasid ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõikides ravirühmades oli läbivalt keskmine PASI algtase 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest” (<1%) „mõõdukani” (48%) „raskeni” (46%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad avatud jätku-uuringusse, kus manustati adalimumabi vähemalt 108 lisanädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II, oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalal PASI 75 tulemuse ravieelsega võrreldes (vt tabelid 16 ja 17).

**Tabel 16**

**Ps uuring I (REVEAL) − efektiivsuse tulemused 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 Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse, on leitud kui kaalutletud keskmine.  b p < 0.001, adalimumab *versus* platseebo. | | |

**Tabel 17**

**Ps uuring II (CHAMPION) − efektiivsuse tulemused 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 *versus* platseebo.  b p < 0,001, adalimumab *versus* metotreksaat.  c p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo.  d p < 0,05, adalimumab *versus* metotreksaat. | | | |

Psoriaasi uuringus I koges „piisava ravivastuse kadumist” (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli PASI < 50 ravivastus ravieelse skooriga võrreldes, koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra, võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes randomiseeriti uuesti platseeborühma 33. nädalal, võrreldes 5%-ga patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

233 patsienti ravivastusega PASI 75 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus pidevat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalulimumabiga ravi avatud jätku-uuringus. PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” või „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) olid vastavalt 74,7% ja 59,0%. Analüüsi käigus, kus kõiki kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu välja langenud patsiente või patsiente, kelle annus suurenes, käsitleti kui ravile mittevastanuid, olid PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” ja „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

347 stabiilse vastusega patsienti osalesid ravikatkestuse ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid naasid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas” või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud ravivabal perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kelle ravi alustati uuesti, saavutasid PGA tulemuse „puhas” või „minimaalne” pärast 16 kordusravi nädalat, sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil tekkis haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud ravivabal perioodil). Kordusravi ajal täheldati ravi ärajätmise eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, sest 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 uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem arv adalimumabi kasutanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuring IV võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l täiskasvanud patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket küünte psoriaasi. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid küünte psoriaasi raskuse modifitseeritud indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*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 uuring |
| 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 dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Mädane hidradeniit*

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kes ei talunud antibakteriaalset ravi, see oli vastunäidustatud või ravivastus vähemalt 3-kuulisele süsteemsele antibakteriaalsele ravile oli ebapiisav. Uuringute HS-I ja HS-II patsientidel oli haiguse II või III staadium Hurley määratluse alusel vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

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

Uuringus HS-II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodil A manustati patsientidele 0. nädalal platseebot või adalimumabi algannus 160 mg ning 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. 19,3% patsientidest jätkasid uuringu ajal suukaudset antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodil A adalimumabi manustanud patsiendid perioodi B ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid manustanud perioodil A platseebot, määrati perioodil B kasutama platseebot.

Uuringutes HS-I ja HS-II osalenud patsiendid said osaleda avatud jätku-uuringus, milles manustati 40 mg adalimumabi igal nädalal. Keskmine kokkupuute kestus 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 suurenemise vältimist hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus ilma abstsesside arvu ning eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes algtasemega). Mädase hidradeniidiga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist 11-punktilisel skaalal algtaseme skooriga vähemalt 3.

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCRi. Uuringus HS-II koges 12. ravinädalal oluliselt suurem hulk patsiente kliiniliselt olulist mädase hidradeniidiga seotud nahavalu kliiniliselt olulist vähenemist (vt tabel 19). Adalimumabiga ravitud patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

**Tabel 19**

**Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal HS uuringutes I ja II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HS uuring I** | | **HS uuring II** | |
| **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** |
| Mädane hidradeniit  Kliiniline ravivastus (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| ≥ 30% nahavalu 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 mädase hidradeniidiga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu. | | | | |

Ravi adalimumabiga 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritisega fistulite halvenemise riski oluliselt. Patsientide osakaal, kellel abstsesside ja eritisega fistulite seisund uuringutes HS-I ja HS-II esimesel 12 ravinädalal halvenes, oli platseeborühmas ligikaudu kaks korda suurem kui adalimumabi rühmas (abstsessid vastavalt 23,0% *versus* 11,4% ja eritisega fistulid vastavalt 30,0% *versus* 13,9%).

12. ravinädalal saavutati platseeboga võrreldes algtasemest suurem paranemine nahaspetsiifilise tervisega seotud elukvaliteedis, mida mõõdeti dermatoloogilise elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; HS-I ja HS-II uuringutes), patsiendi üldises rahulolus medikamentoosse raviga, mida mõõdeti raviga (ravimiga) rahulolu küsimustiku abil (*Treatment Satisfaction Questionnaire-medication*, TSQM; HS-I ja HS-II uuringutes), ning füüsilises tervises, mida mõõdeti SF-36 füüsiliste komponentide kogukoori abil (HS-I uuringus).

Patsientide hulgas, kellel 12. ravinädalal oli vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumab 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga kui patsientidel, kellel annustamise sagedust vähendati igale teisele nädalale või kellel ravi katkestati (vt tabel 20).

**Tabel 20**

**Patsientidea hulk, kes saavutasid HiSCRb 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 raviskeemile adalimumab 40 mg igal nädalal.  b Patsiendid, kes vastasid uuringukava kriteeriumitele ravivastuse või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravile mitte alluvad. | | | |

Patsientide hulgas, kellel oli 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt ravi adalimumabiga, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikema kestusega ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal 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 määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast ravi taasalustamist adalimumabi annusega 40 mg igal nädalal (56,0%).

*Crohni tõbi*

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

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC I) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid 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; manustati kas 160 mg adalimumabi 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0. ja 2. nädalal. Patsiendid, kellel esmast ravivastust ei tekkinud, arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal said patsiendid juhuslikkuse alusel 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot, kogu uuringu kestus oli 56 nädalat. Patsiendid, kes said kliinilise vastuse (vähenemine CDAI ≥ 70) 4. nädalal stratifitseeriti ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on toodud tabelis 21.

**Tabel 21**

**Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastuse määrad (patsientide protsent)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CD uuring I: infliksimabiga eelnevalt ravimata patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabiga eelnevalt ravitud 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 paranemine | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR-100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab *versus* platseebo.

\* 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 rühmas 160/80 mg.

CD uuringus III oli 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 22. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

**Tabel 22**

**Kliinilise paranemise 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 paranemine | 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 paranemine | 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 paariviisiline proportsioonide võrdlus.

\*\* p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

a Nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabiga ravitud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis 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 3 aasta vältel. Vastavalt 88-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline paranemine. Kliiniline ravivastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Haavandiline koliit*

Adalimumabi korduva annuse ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3) täiskasvanud patsientidel randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga uuringutes.

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile manustati 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 adalimumabi rühma patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist remissiooni (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 järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal ning 246-le patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati paranemise induktsiooni 8. nädalal ning paranemise säilimist 52. nädalal.

Patsiendid, kelle ravi alustati adalimumabi 160/80 mg annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% *versus* 9%, p = 0,031) ja uuringus UC-II (17% *versus* 9%, p = 0,019). Uuringus UC-II osalenud adalimumabiga ravitud patsientide hulgast, kes olid ravivastuse saavutanud 8. nädalaks, säilis 52. nädalal ravitulemus 21/41 (51%).

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 23.

**Tabel 23**

**Ravivastus, kliiniline paranemine 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 paranemine | 9% | 17%\* |
| Limaskesta paranemine | 15% | 25%\* |
| Paranemine ilma steroidideta ≥ 90 päevaa | 6%  **(N = 140)** | 13%\*  **(N = 150)** |
| 8. ja 52. nädal | | |
| Püsiv ravivastus | 12% | 24%\*\* |
| Püsiv paranemine | 4% | 8%\* |
| Püsiv limaskesta paranemine | 11% | 19%\* |

Kliiniline paranemine on Mayo skooris ≤ 2 ilma alamskoorita >1;

kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algtasemest ≥3 punkti ja ≥30% pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1;

\* p <0,05 adalimumab *vs.* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

\*\* p <0,001 adalimumab *vs.* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

a Nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

Kõigist patsientidest, kes olid saavutanud ravivastuse 8. nädalal, oli 52. nädalal ravivastus 47%, paranemine 29%, limaskestade paranemine 41% ja 20% olid püsinud steroidivabas paranemises ≥ 90 päeva.

Ligikaudu 40% uuringus UC-II osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile infliksimabiga. Võrreldes TNF-vastast ravi mittesaanud patsientidega oli neil patsientidel adalimumabi efektiivsus langenud. Patsientide hulgast, kes ei olnud eelnevale TNF-vastasele ravile allunud, saavutas 52. nädalaks paranemise 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 alusel püsis 3-aastase adalimumabiga ravi järel kliiniline paranemine 75% (301/402) patsientidest.

*Hospitaliseerimissagedus*

52 nädalat kestnud uuringute UC-I ja UC-II jooksul täheldati, et adalimumabi harus oli platseeboga võrreldes vähem nii mis tahes põhjusel hospitaliseerimisi kui ka haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi. Mis tahes põhjusel hospitaliseerimiste sagedus oli adalimumabi rühmas 0,18 ühe patsiendiaasta kohta *versus* 0,26 ühe patsiendiaasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsiendiaasta kohta *versus* 0,22 ühe patsiendiaasta kohta.

*Elukvaliteet*

Uuringus UC-II saavutati raviga adalimumabiga 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 eesmise uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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, kel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringus osalemisel alguses kahenädalase standardiseeritud annuse prednisooni 60 mg päevas, millele järgnes kohustuslik annuse vähendamise graafik ning kortikosteroidide manustamise lõpetati täielikult 15. nädalaks.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid oma haigusseisundi kontrolli all hoidmiseks ravi alguses kroonilist kortikosteroidravi (suukaudne prednisoon 10...35 mg päevas). Patsiendid läbisid seejärel kohustusliku annuse vähendamise graafiku, kusjuures kortikosteroidide kasutamine lõpetati täielikult 19. nädalaks.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumist määratleti mitmekomponendilise lõpptulemuse järgi, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust.

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**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüsravi** | **N** | **Ebaõnnestumine N (%)** | **Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HR 95% CIa** | ***p*-väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I**  **esmane analüüs (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| 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 (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. 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 = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuringus osalejatest.

**Joonis 2: Kaplan-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 (%)** |  | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV I Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV II Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st uuringus osalejast leiti 60 olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või diabeetilisele retinopaatia sekundaarsete tüsistuste tõttu, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 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+) kaasneva steroidiannusega ≤ 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 uuringus osalejate arv. Kõigist 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 NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega 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

Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Reumatoidartriidi uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12‑kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesksetes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5% (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,5%-ga (2/370) platseebo puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%-ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Crohni tõvega patsientidel identifitseeriti adalimumabivastaste antikehade olemasolu 7 adalimumabiga ravitud isikul 269‑st (2,6%) ja 19/487 (3,9%) haavandilise koliidiga isikul.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 77/920 katsealusel (8,4%), keda raviti adalimumabi monoteraapiaga.

Pikaajalisel adalimumabi monoteraapial olevatel kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes osalesid ravi katkestamise ja uuesti alustamise uuringutes, oli adalimumabivastaste antikehade teke pärast korduvravi (11 patsienti 482‑st, 2,3%) sarnane enne ravi lõpetamist vaadeldud antikehade tekkega (11 patsienti 590‑st, 1,9%).

Mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga patsientidel tuvastati adalimumabi vastaseid antikehi 10/99 (10,1%) adalimumabi ravi saanud patsientidest.

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega laste seas oli adalimumabi vastaste antikehade tekke sagedus 3,3%.

Mitteinfektsioosse uveiidiga täiskasvanud patsientide seas tuvastati adalimumabi vastased antikehad 4,8%‑l (12/249) adalimumabiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga laste seas oli adalimumabivastaste antikehade tekke sagedus 3%.

Kuna immunogeensuse analüüsid on preparaadispetsiifilised, ei saa võrrelda antikehade teket erinevate ravimite puhul.

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 tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: metotreksaadiga ravitud (MTX-ravitud) või metotreksaadiga ravimata (MTX-ravimata). MTX-ravimata patsiendid ei olnud varem üldse saanud ravi metotreksaadiga või see oli lõpetatud vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid jätkasid ravi MSPVA-dega stabiilses annuses ja/või prednisooniga (≤ 0,2 mg/kg/ööpäev või maksimaalselt 10 mg/ööpäev). OL LI faasis manustasid kõik patsiendid 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaan- ja suurimad annused OL LI faasis on toodud tabelis 25.

**Tabel 25**

**Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL LI faasis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vanuserühm | Patsientide hulk algpunktis  n (%) | Väikseim, mediaan ja suurim  annus |
| 4 kuni 7 aastat | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8 kuni 12 aastat | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13 kuni 17 aastat | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Patsiendid, kellel oli laste ACR 30 ravivastus 16 ravinädalal, olid sobivad juhuslikustamiseks topeltpimedasse faasi ning neile manustati adalimumabi 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid olid määratletud kui laste 6-st ACR põhikriteeriumist ≥ 3 halvenemine ≥ 30% algtasemega võrreldes, ≥ 2 aktiivset liigest ja 6-st kriteeriumist mitte rohkem kui 1 paranemine > 30%. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 26**

**Laste ACR 30 vastused JIA uuringus**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rühm** | **MTX** | | **Ilma MTX-ita** | |
| **Faas** |  | |  | |
| OL-LI 16 nädalat |  | |  | |
| Laste ACR 30  vastus (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Efektiivsuse tulemused | | | | |
| Topeltpime 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 |
| Mediaanne aeg  haiguse ägenemiseni | > 32 nädalat | 20 nädalat | > 32 nädalat | 14 nädalat |

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

b p = 0,015.

c p = 0,031.

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

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX’ga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX’i kasutamine ei ole sobiv (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivsusega polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse nahaaluse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuringus osalejatest samal ajal 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 aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuringus osalejat ravi 60 või enama nädala jooksul.

*Entesiidiga seotud artriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 eluaastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi arvestusega 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetus, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan –50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l 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 vastus ja laste ACR 70 vastus.

*Naastuline psoriaas lastel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-1 vähemalt 4-aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Psoriasis Global Assessment*, psoriaasi 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 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) sagedam 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 (metotreksaati).

**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 (579%) |
| 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 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning jälgiti kontrolli kadumist haiguse üle (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 topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9% (15-l uuringus osalejal 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10-l uuringus osalejal 19-st).

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

*Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa,* HS*) noorukitel*

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

*Crohni tõbi lastel*

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

Kõik uuringus osalejad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehamassil: 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuringus osalejatel kehamassiga ≥ 40 kg, ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuringus osalejatel kehamassiga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuringus osalejad vahekorras 1:1 saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on toodud tabelis 28.

**Tabel 28. Säilitusskeem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehamass** | **Madal annus** | **Standard-annus** |
| < 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 paranemine 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise paranemise ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algtasemega) määrad on toodud tabelis 29. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 30.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 29**  **Laste CD uuring**  **PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus** | | | |
|  | **Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p-väärtus**\* |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 30**  **Laste CD uuring**  **Laste CD uuring kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine** | | | |
|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Madal annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p-väärtus1** |
| **Kortikosteroidide katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatorite katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite paranemine3** | **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* madal annus.

2 Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuringus osaleja vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.

3 Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil.

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi 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-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (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 kuni 17 aastat (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3), kes ei saavutanud konventsionaalse raviga piisavat ravivastust või kellel esines selle ravi suhtes talumatus. Ligikaudu 16% uuringus osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamisel kortikosteroide, lubati pärast 4. nädalat kortikosteroidravi vähendada.

Uuringu induktsiooni perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtega 3 : 2 adalimumabi topeltpimedasse ravirühma induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsiooni annuses 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 registreerusid induktsiooni perioodil, avatud ravi adalimumabiga 0- ja 1. nädalal induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (*Partial Mayo Score,* PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja ≥ 30%), saama võrdselt adalimumabi topeltpimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringuplaani 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, kellel PMS oli 8. nädalal 0 kuni 2), vähemalt 2 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 3 kuni 4) või vähemalt 1 punkt (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 5 kuni 6).

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

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline paranemine PMS-i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline paranemine 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 kliiniline ravivastus PMS-i järgi 8. nädalal.

Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 31.

**Tabel 31. Kliiniline paranemine 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 paranemine | 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- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  1. märkus: mõlemad induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks. | | |

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30%) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta paranemine FMS-i järgi (määratletud kui Mayo endoskoopia skoor ≤ 1) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile mittereageerinute hulgas ja kortikosteroidivabal paranemisel olevate uuringus osalejate osakaalu FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas hinnati patsientidel, kes said adalimumabi topeltpimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal(0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses(tabel 32).

**Tabel 32. Efektiivsustulemused 52. nädalal**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal**  N = 31 | **Adalimumabb**  **Maksimaalselt 40 mg igal nädalal**  N = 31 |
| Kliiniline paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalalc | 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 Patsiendid, kes saavad enne ravi algust samaaegselt kortikosteroide  Märkus: patsiendid, kellel puudusid väärtused 52. nädalal või kes randomiseeriti taas induktsioon- või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks. | | |

Täiendavad uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliiniline ravivastus lastel esineva haavandilise koliidi aktiivsuse indeksi skoori (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) järgi (määratletud kui PUCAI vähenemine algväärtusest ≥ 20 punkti) ja kliiniline paranemine PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. 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 paranemine 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 paranemine PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 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- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- 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 induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajaid saavutatuks  3. märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks. | | |

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

*Elukvaliteet*

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

Adalimumabiga ravitud rühmade puhul täheldati kasvukiiruse kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega ja kehamassiindeksi kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega maksimaalse 40 mg (0,6 mg/kg) igal nädalal säilitusannusega patsientidel.

*Uveiit lastel*

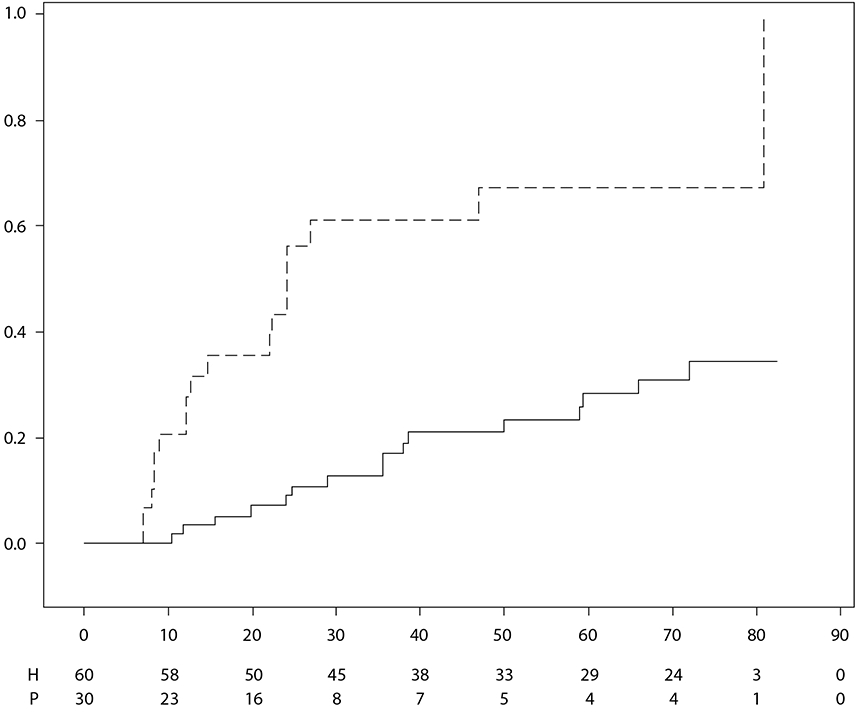
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimemeetodil kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni <18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati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

Esmaseks tulemusnäitajaks 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 logaritmilises astaktestis). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuringus osalejatel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, mida kajastab riskitiheduste suhe (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Joonis 3. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidi uuringus**



A

Р

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

**RAVI EBAÕNNESTUMISE TÕENÄOSUS**

**AEG (NÄDALATES)**

Ravi Platseebo Adalimumab

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

* 1. **Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Pärast 40 mg annuse ühekordset 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 (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Mitmelt 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 tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 μg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või iga nädal.

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2 kuni < 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m2, olid adalimumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) ja samaaegse metotreksaatravi korral 7,9 ± 5,6 μg/ml (variatsioonikoefitsient 71,2%).

Pärast subkutaanselt manustamist 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastele patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 μg/ml ja samaaegse metotreksaadiga ravi korral 11,8 ± 4,3 μg/ml.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidele oli keskmine (±SD) madalaim tasakaalukontsentratsioon 68. nädalal 8,0 ± 4,6 μg/ml.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal 5 μg/ml, kui 40 mg manustati igal teisel nädalal.

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

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0. nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, läbivalt adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 7...8 μg/ml 2. ja 4. nädalal. Keskmine läbiv tasakaalukontsentratsioon 40 mg adalimumabi iganädalase manustamise raviskeemi korral 12. kuni 36. nädalal oli ligikaudu 8...10 μg/ml.

Adalimumabi süsteemse saadavuse prognoosimiseks mädase hidradeniidiga noorukitel kasutati populatsiooni farmakokineetilist 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. Keha suurus võib mõjutada adalimumabi süsteemset saadavust, mistõttu võib suurema kehakaalu ja ebapiisava ravivastusega noorukitel suurendada annust täiskasvanutele soovitatava annuseni 40 mg igal nädalal.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodil adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0. nädalal, millele järgneb 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0. nädalal, millele järgneb 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kellele manustati säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsiooniannus avatud uuringus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0. 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 madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase seerumis oli 15,7±6,6 μg/ml patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 μg/ml patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuringus osalejatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase 52. nädalal 9,5±5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5±2,2 μg/ml madala annuse rühmas. Keskmine minimaalne tase püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (±SD) tase 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 induktsioonperioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0. nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 μg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi manustamisel küllastusannusena 80 mg 0. nädalal ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast keskmised tasakaalukontsentratsioonid ligikaudu 8...10 μg/ml.

Adalimumabi süsteemse saadavuse prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilised süsteemse saadavuse andmed küllastusannuse kasutamise kohta lastel vanuses kuni 6 aastat. Eeldatavad süsteemsed saadavused näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse saadavuse algse suurenemiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudel ning simulatsioon näitasid adalimumabi süsteemse saadavuse ja efektiivsuse samaväärsust patsientidel, kellele manustati 80 mg igal teisel nädalal, võrreldes patsientidega, kellele manustati 40 mg iga nädal (k.a reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati süsteemse saadavuse ja ravivastuse vahelist seost vereplasmas oleva kontsentratsiooni ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiline kontsentratsioon vereplasmas, 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 tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul süsteemse saadavuse seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 μg/ml (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Eliminatsioon

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

* 1. **Prekliinilised ohutusandmed**

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

Embrüo-loote arengutoksilisuse/perinataalse arengu loomkatses ei täheldatud kahjustavat toimet loodetele makaakidel, kellele manustati adalimumabi 0 mg/kg, 30 mg/kg ja 100 mg/kg (9...17 makaaki/rühmas). Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega reproduktsiooni- ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, sest puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivatele neutraliseerivatele antikehadele.

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

Äädikhape

Naatriumatsetaattrihüdraat

Glütsiin

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 või pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Yuflyma süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 31 päeva. Süstlit või pen-süstlit peab hoidma valguse eest kaitstult ja hävitada, kui seda ei ole ära kastutatud 31 päeva jooksul.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis (eeltäidetud süstal)

Süstelahus süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel (0,4 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakest.
* 2 süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
* 4 süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
* 6 süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega

Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel nõelakaitsega (0,4 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega.
* 2 süstlit nõelakaitsega (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
* 4 süstlit nõelakaitsega (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
* 6 süstlit nõelakaitsega (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis

Süstelahus pen-süstlis, mis sisaldab süstlit, mida patsient saab ise kasutada. Pen-süstlis olev süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* + 1 pen-süstel (0,4 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega.
  + 2 pen-süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
  + 4 pen-süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.
  + 6 pen-süstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga koos 1 alkoholipadjakesega.

Kõik ravimvormid või pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

* 1. **Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. **MÜÜGILOA HOIDJA**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

1. **MÜÜGILOA NUMBRID**

Yuflyma 40 mg süstelahus süstis

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002

EU/1/20/1513/003

EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. veebruar 2021

1. **TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis

1. **KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline 0,8 ml süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis

Üks üheannuseline 0,8 ml pen-süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

1. **RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt läbipaistev, värvitu või kahvatupruun lahus.

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

Reumatoidartriit

Yuflyma kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

* mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite, sh metotreksaadi, toime ei ole piisav;
* raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt metotreksaadiga ravitud.

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

On näidatud, et adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogilise leiu alusel mõõdetuna liigesekahjustuse progresseerumist ja parandab liigeste toimivust, kui seda manustatakse koos metotreksaadiga.

Psoriaas

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise kroonilise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi.

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga, või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Crohni tõbi lastel

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kellel on talumatus või vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivusega haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kes ei talu või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit lastel

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja/või 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit

Yuflyma 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.

Uveiit lastel

Yuflyma on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on ebapiisav, kes ei ole talunud konventsionaalset ravi või kellele konventsionaalne ravi ei sobi.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Yuflyma’ga peavad alustama ja jälgima eriarstid, kellel on Yuflyma näidustuseks olevate haiguste diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Yuflyma’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Yuflyma’ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Yuflyma’t ise süstida, kui arst peab seda otstarbekaks, ja vajaliku meditsiinilise järelevalve all.

Ravi ajal Yuflyma’ga tuleb kaasuvat ravi (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained) optimeerida.

Annustamine

*Reumatoidartriit*

Yuflyma soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süstena. Ravi ajal Yuflyma’ga peab metotreksaadi manustamist jätkama.

Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimise kohta teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, saada kasu adalimumabi annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab ravi jätkamise uuesti läbi vaatama.

*Psoriaas*

Yuflyma soovitatav algannus täiskasvanud patsientidele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal, alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist. Säilitusannuseks on saadaval Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis ja/või pen-süstlis.

Kui patsient ei ole 16 nädala jooksul ravile allunud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, on ebapiisav, olla kasu annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal. Pärast annuse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu-riski suhet ravi jätkamisel annusega 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Kui annusega 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal saavutatakse rahuldav ravivastus, võib manustamissagedust taas vähendada 40 mg-ni igal teisel nädalal.

*Mädane hidradeniit*

Soovitatav Yuflyma annustamisskeem mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidele algannusena 1. päeval 160 mg (manustatuna nelja 80 mg süstena ühel päeval või kahe 80 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast (15. päeval) 80 mg. Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. Yuflyma kasutamise ajal võib vajaduse korral jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks ravi ajal Yuflyma’ga igapäevaselt paikset antiseptikumi mädase hidradeniidi lööbe puhastamiseks

Kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Ravi katkestamisel võib jätkata Yuflyma 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).

*Crohni tõbi*

Soovitatav annustamisskeem ravi alustamisel Yuflyma’ga mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0. nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0. nädalal (manustatakse kahe 80 mg süstena samal päeval või üks 80 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

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

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu Yuflyma annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

*Haavandiline koliit*

Soovitatav Yuflyma induktsiooniannuse annustamisskeem mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidele on 0. nädalal 160 mg (manustatakse kahe 80 mg süstena ühe päeva jooksul või üks 80 mg süstena päevas kahe järjestikuse päeva jooksul), 80 mg 2. nädalal hiljem. Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt kliinilise tava juhistele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Yuflyma’le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu Yuflyma annuse suurendamisest kuni 40 mg iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 28 nädala jooksul pärast ravi. Ravi Yuflyma’ga ei tohi jätkata patsientidel, kellel puudub selle aja jooksul ravivastus.

*Uveiit*

Yuflyma soovitatav annus täiskasvanud uveiiti põdevatele patsientidele on algannus 80 mg, millele järgneb nädal pärast algannust 40 mg igal teisel nädalal. Ainult adalimumabiga ravi alustamise kogemused on piiratud. Ravi Yuflyma’ga võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või muude mitte-bioloogiliste immunomoduleerivate ainetega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada vastavalt kliinilisele praktikale, alustades kaks nädalat pärast Yuflyma’ga ravi alustamist.

Soovitatav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Erirühmad

*Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Neeru- ja/või maksakahjustus*

Adalimumabi ei ole nendes patsientide populatsioonides uuritud. Annuseid ei saa soovitada.

Lapsed

Yuflyma ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 4 kuni 17 aastat naastulise psoriaasi ravis on tõestatud.

Yuflyma soovitatav annus on kuni maksimaalselt 40 mg annuse kohta.

*Mädane hidradeniit noorukitel (alates 12. eluaastast, kaaluga vähemalt 30 kg)*

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

Soovitatav Yuflyma annus on 0. nädalal 80 mg, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast subkutaanse süstena.

Noorukitel, kelle ravivastus Yuflyma 40 mg-le igal teisel nädalal on ebapiisav, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Yuflyma kasutamise ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks ravi ajal Yuflyma’ga igapäevaselt paikset antiseptikumi mädase hidradeniidi lööbe puhastamiseks.

Kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Kui ravi katkestatakse, võib Yuflyma’t vajadusel uuesti manustada.

Pikaajalise ravi jätkamise kasulikkust ja riski tuleb regulaarselt hinnata (vt täiskasvanute andmed lõik 5.1).

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 12-aastastel lastel.

*Crohni tõbi lastel*

Crohni tõvega 6...17 aasta vanustele patsientidele leitakse Yuflyma soovitatav annus kehakaalu põhjal (tabel 1). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 1. Adalimumabi annus Crohni tõvega lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsiooniannus** | **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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg adalimumabi 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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal |

|  |
| --- |
|  |

Ebapiisava ravivastusega patsiendid võivad annuse suurendamisest kasu saada:

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

Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda uuringus osalejal, kellel puudub 12. nädalaks ravivastus.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 6-aastastel lastel.

*Haavandiline koliit lastel*

Soovitatav Yuflyma annus haavandilise koliidiga patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 2). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Yuflyma annus haavandilise koliidiga lastel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Sissejuhatav annus** | **Säilitusannus**  **alates 4. nädalast\*** |
| < 40 kg | * 80 mg 0-nädalal (üks 80 mg süstet ühel päeval) ja * 40 mg 2. nädalal (üks 40 mg süste) | 40 mg igal teisel nädalal |
| ≥ 40 kg | * 160 mg 0-nädalal (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) ja * 80 mg 2-nädalal (üks 80 mg süstet ühel päeval) | 80 mg igal teisel nädalal |
| \* Lapsed, kes saavad Yuflyma kasutamise ajal 18-aastaseks, peavad jätkama ettenähtud säilitusannust. | | |

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

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 6-aastastel lastel

*Uveiit lastel*

Yuflyma soovitatav annus uveiidiga lastel alates 2 aasta vanusest põhineb patsientide kehakaalul (tabel 3). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

Puudub kogemus, kus laste uveiidi ravimisel adalimumabiga ei manustataks samal ajal ka metotreksaati.

**Tabel 3. Yuflyma annus uveiidiga lastel**

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

Ravi alustamisel Yuflyma’ga võib manustada üks nädal enne säilitusravi alustamist küllastusannust alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 40 mg, või ≥ 30 kg kaaluvatele patsientidele 80 mg. Puuduvad kliinilised andmed adalimumabi küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 2-aastastel lastel.

Soovitatav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

Täielikud kasutusjuhised on pakendi infolehel.

Yuflyma on saadaval teiste kontsentratsioonide ja ravimvormidena.

* 1. **Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid nagu 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-antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infkektsioonide tekkimise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne Yuflyma’ga ravimist, selle ajal ja pärast ravi hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Yuflyma’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 Yuflyma’ga ravi riski/kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt *Teised oportunistlikud infektsioonid*).

Patsiente, kellel tekib ravi ajal Yuflyma’ga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja teostada täielik diagnostiline hindamine. Kui patsiendil tekib uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Yuflyma manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seenevastast ravi, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Yuflyma kasutamist patsientidel, kellel on haigusloos retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

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

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud tõsised infektsioonid on kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. On teatatud infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest või surmajuhtumitest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sealhulgas tuberkuloosi reaktivatsioonist ja uuesti tekkimisest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne ravi alustamist Yuflyma’ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab hõlmama põhjalikku meditsiinilist hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi kohta või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (nt tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; võivad kohalduda kohalikud soovitused). On soovitatav märkida tehtud uuringud ja nende tulemused patsiendi teabekaardile. Ravimit määravad arstid peavad meeles pidama valenegatiivse tuberkuliintesti võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi Yuflyma’ga 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 kogenud arstiga.

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

Samuti tuleb kaaluda tuberkuloosivastast profülaktilist ravi enne ravi alustamist Yuflyma’ga patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid, vaatamata negatiivsele tuberkuloositestile, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine ei ole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktiveerumise juhte. Mõnel patsiendil, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on tuberkuloos uuesti tekkinud ravi ajal adalimumabiga.

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

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagonistidega ravitavatel patsientidel järjekindlalt ära tuntud ning see on põhjustanud asjakohase ravi hilinemist, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Yuflyma manustamine kohe lõpetada. Selliste patsientide diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kes on kogenud invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravis.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on täheldatud TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb enne ravi alustamist Yuflyma’ga uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida arstiga, kes on pädev B-hepatiidi ravis.

Yuflyma’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. HBV-kandlusega, TNF-antagonistiga ravitavate patsientide samaaegse viirusvastase ravi kohta, et vältida HBV reaktivatsiooni, puuduvad piisavad andmed. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi Yuflyma’ga katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagoniste, k.a adalimumabi on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Ravimit määravad arstid peavad olema ettevaatlikud, kaaludes ravi Yuflyma’ga kaasuva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Yuflyma’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Tõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga oli kliinilistes uuringutes harva. Aeg-ajalt oli mittetõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Yuflyma manustamine kohe lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, milles raviti 64 reumatoidartriidiga patsienti adalimumabiga, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide arvu muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrolliga osas kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati TNF-antagonistiga ravitud patsientide hulgas arvuliselt rohkem pahaloomulisi kasvajaid, k.a lümfoomi, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Neid juhte tekkis siiski harva. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemiajuhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF-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 kujutasid mitmekesiselt erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mis tavaliselt kaasnevad immunosupressiooniga. TNF-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 lõpuga. Adalimumabiga koos on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Arvestada tuleb asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja Yuflyma samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku riskiga. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on haigusloos pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega peab olema eriti ettevaatlik, kaaludes nende patsientide ravi Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

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

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

Hetkel 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 koloskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhistele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sealhulgas aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sealhulgas meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Yuflyma’ga ravitavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Yuflyma’ga ravi alustamist.

Yuflyma’ga 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 süstitud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi kasutavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientide ravimisel Yuflyma’ga peab olema ettevaatlik. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Yuflyma vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Yuflyma’ga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Adalimumabi samaaegset manustamist teiste bioloogiliste modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatseptiga) või teiste TNF-antagonistidega ei soovitata infektsiooniriski võimaliku suurenemise ning teiste farmakoloogiliste kõrvaltoimete tõttu (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 kirurgilist protseduuri ravi ajal Yuflyma’ga, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja toimida asjakohaselt. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientide vanuses üle 65 aasta oli suurem (3,7%) kui neil, kes olid nooremad kui 65 aastat (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 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 koos metotreksaadiga. Adalimumabi manustamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

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

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Yuflyma’ga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%; kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 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 mõjutad 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).

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

Raseduse ajal adalimumabiga ravitud naistel võib adalimumab läbida platsentat, jõudes vastsündinu seerumisse. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale süstitud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

Yuflyma võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506-l patsiendil kesksetes kontrolliga ja avatud registreerimisuuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi-ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed registreerimisuuringud hõlmasid 6089 patsienti, kellele manustati adalimumabi, ja 3801 patsienti, kellele manustati kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimedas faasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 ning lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

Adalimumabi manustamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu adalimumab mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja kasvajate suhtes.

Samuti on adalimumabi kasutamisel teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (k.a sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktiveerumisest ja mitmesugustest vähkkasvajatest (k.a leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmine kõrvaltoimete loetelu alljärgnevas tabel 5 põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kogemustele ning on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni <1/100); harva (≥ 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. Tärniga (\*) on tähistatud organsüsteemi klassi veerus, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 5. Kõrvaltoimed**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsüsteemi klass** | **Sagedus** | **Kõrvaltoime** |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sealhulgas sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas  paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suuõõne infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sealhulgas vulvovaginaalne mükoosne infektsioon),  kuseteede infektsioonid (sealhulgas püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sealhulgas viiruslik  meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidomükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*i infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid, divertikuliit1) |
| Hea- ja pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk,  välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline kartsinoom ja lamerakuline kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  elundi tahke neoplasm (sh rinnavähk, kopsu ja kilpnäärme neoplasm),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1) |
| Teadmata | Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom1),  merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom)1),  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sealhulgas 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,  kusihappe sisalduse suurenemine,  ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Meeleolu muutused (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpoesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne juhtum1),  treemor, neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-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 | Aordi aneurüsm,  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,  bilirubiini sisalduse suurenemine |
| Harv | Hepatiit,  B-hepatiidi reaktivatsioon1),  autoimmuunhepatiit1) |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sealhulgas palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1), urtikaaria,  verevalumid (sealhulgas purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1), sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Mitmekujuline erüteem1),  Stevensi-Johnsoni sündroom1),  angioneurootiline turse1),  kutaanne vaskuliit1),  lihhenoidne nahalööve1) |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1) |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihaste-luustiku valu |
| Sage | Lihasspasmid (sh kreatiinfosfokinaasi suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupuselaadne 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 (sealhulgas süstekoha  punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1) |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha),  laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2) |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Aeglasem paranemine |

\* Lisateavet leiate lõikudest 4.3, 4.4 ja 4.8.

\*\* Sealhulgas 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

Patsientidel, kellele manustati mädase hidradeniidi raviks iga nädal adalimumabi, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

Patsientidel, kellele manustati uveiidi raviks adalimumabi igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid 12,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse), võrreldes 7,2%-ga platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsientidega. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide määr adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta Infektsioonid olid peamiselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas ravi adalimumabiga pärast infektsiooni taandumist.

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ning platseebo ja toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrolliga ja avatud uuringutes adalimumabiga täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidomükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja see võib peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta kohta juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidega tehtud adalimumabi uuringutes. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192-l lapsel 498,1 patsiendiaasta kohta adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Adalimumabi uuringus kroonilise naastulise psoriaasiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 77-l lapsel 80,0 patsiendiaasta kohta. Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60-l lapsel 58,4 patsiendiaasta kohta.

Täiskasvanutel läbi viidud adalimumabi kesksetes registreerimisuuringute kontrolliga osades kestusega vähemalt 12 nädalat täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoom nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291-l adalimumabiga ravitud patsiendil *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendil (ravi mediaanne kestus oli adalimumabiga 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 (0,1; 4,5) juhtu 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Lümfoomide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel.

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti summaarse ravi kestusega üle 26 439 patsiendiaasta, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoom nahavähid) tekkesagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide tekkesagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide tekkesagedused on 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 seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ning 8,1% platseebot ja aktiivset kontrollravi saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes adalimumabiga ravitud 3441-st patsiendist kahel tekkisid kliinilised nähud, mis viitavad uuele luupuselaadsele sündroomile. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa ja sapiteede reaktsioonid*

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...104 nädalat, esines ALAT-i aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7%-l adalimumabiga ja 1,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel tekkis ALAT-i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 kuni < 4-aastastel lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga 3. faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi 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, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 1,8% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga kliinilistes uuringutes (algannus 0. nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, järgnevalt 40 mg igal nädalal alates 4. nädalast) mädase hidradeniidiga patsientidel, kontrollperioodi kestusega 12...16 nädalani, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,6%-l kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi kontrolliga 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 kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 2,4%-l kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes haavandilise koliidiga (N = 93) lastel, 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 induktsiooniannust 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 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 tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitavatel patsientidel siiski 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 manustamise 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 teatvitussüsteemi (vt [V lisa) kaudu.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 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-α) inhibiitorid. ATC-kood: L04AB04

Yuflyma on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i 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 ravi adalimumabiga ägeda faasi põletikunäitajate

(C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes algtasemega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate maatriks-metalloproteinaaside (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravitud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku hematoloogilised näitajad.

CRV taseme 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 TNFα 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-l patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati viies randomiseeritud, topeltpimedas ja hea kontrolliga uuringus. Mõnda patsienti raviti kuni 120 kuud. Valu adalimumabi 40 mg / 0,4 ml süstekohas uuriti kahes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ühepoolselt pimendatud kahe perioodiga ristuuringus.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti

vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Adalimumabi või platseebot manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti

vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena koos platseeboga, mida manustati vahepealsetel nädalatel või iga nädal 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimeses manustati platseebot süstena üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Teises manustati 20 mg adalimumabi üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmandas rühmas manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal ja platseebosüste vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti manustama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). 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 esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

Mõlemas RA uuringus VI ja VII hinnati 60 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, kes olid ≥ 18-aastased. Uuringus osalevad patsiendid olid kas patsiendid, kes said parajasti 40 mg / 0,8 ml adalimumabi ja hindasid keskmise süstekohas esineva valu ulatuseks vähemalt 3 cm (0...10 cm visuaalsel analoogskaalal), või olid bioloogilist ravi mittesaanud uuringus osalejad, kellele hakati manustama adalimumabi 40 mg / 0,8 ml. Patsiendid randomiseeriti saama ühekordset adalimumabi annust 40 mg / 0,8 ml või adalimumabi annust 40 mg / 0,4 ml, millele järgnev annus oli üks süste vastupidist ravimit.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutused elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu kohe pärast süstimist, mille tulemuseks mõõdeti 0...10 cm visuaalsel analoogskaalal.

*ACR-i ravivastus*

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 5 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 5**

**ACR vastused 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 | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 6 kuud |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja 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 vastuse 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 jooksul.

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

RA uuringus IV oli adalimumabi ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus 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 vastused juba üks kuni kaks nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 6).

**Tabel 6**

**ACR 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR ravivastuse määrad ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 542 patsiendist, kes randomiseeriti manustama adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 154 patsiendil (90,6%) oli ACR 20 ravivastus, 127 patsiendil (74,7%) ACR 50 ravivastus ja 102 patsiendil (60,0%) oli ACR 70 ravivastus.

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

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (mTSS) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes kasutasid ainult metotreksaati (vt tabel 7).

RA uuringu III avatud lisauuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr patsientiderühmal 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega.

**Tabel 7**

**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 |
| Sharp 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 |
| JSNd skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002. |

a Metotreksaat.

b 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik.

c Põhineb astakanalüüsil.

d Liigesepilu kitsenemine.

RA uuringus V hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (vt tabel 8).

**Tabel 8**

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | MTX  N = 257  (95%  usaldusintervall) | Adalimumab  N = 274  (95%  usaldusintervall) | Adalimumab/MTX  n = 268  (95%  usaldusintervall) | p-väärtusa | p-väärtusb | p- väärtusc |
| Sharp 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 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algtasemest modifitseerituna Sharpi koguskooris ≤0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanud (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ning 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 algtasemest 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 hea kontrolliga 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 algtasemest 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).

Enamikul uuringus osalejatel, kes RA uuringus III saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, püsis 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 patsiendil püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Süstekoha valu*

Kombineeritud RA ristuuringute VI ja VII korral täheldati vahetult pärast annustamist süstekoha valu statistiliselt olulist erinevust adalimumabi annuse 40 mg / 0,8 ml ning adalimumabi annuse 40 mg / 0,4 ml vahel (keskmine tulemus visuaalsel analoogskaalal oli 3,7 cm *versus* 1,2 cm, skaala 0...10 cm, p < 0,001). See tähendas süstekoha valu mediaani 84%-st vähenemist.

*Psoriaas*

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti randomiseeritud topeltpimedates uuringutes kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli ≥ 10% ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10) põdevatel täiskasvanud patsientidel, kellele sobis süsteemne ravi või fototeraapia. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti randomiseeritud topeltpimedas uuringus (psoriaasi uuring III) täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kellele sobis süsteemne ravi.

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul manustasid patsiendid platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algannusele järgneval nädalal. Pärast 16 nädala pikkust ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid avatud uuringus manustama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning manustasid 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal veel 19 nädala jooksul. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 18,9 ja arsti üldhinnang (*Physician’s Global Assessment*, PGA) algtaseme tulemus varieerus „mõõdukast” (53% uuringus osalejatest) „raskeni” (41%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid manustasid platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Adalimumabi ja MTX ravikuuride võrdlusandmeid enam kui 16 nädala kohta ei ole. Patsientidel, kes said MTX’i ning saavutasid ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõikides ravirühmades oli läbivalt keskmine PASI algtase 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest” (<1%) „mõõdukani” (48%) „raskeni” (46%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad avatud jätku-uuringusse, kus manustati adalimumabi vähemalt 108 lisanädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II, oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalal PASI 75 tulemuse ravieelsega võrreldes (vt tabelid 9 ja 10).

**Tabel 9**

**Ps uuring I (REVEAL) − efektiivsuse tulemused 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 Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse, on leitud kui kaalutletud keskmine.  b p < 0.001, adalimumab *versus* platseebo. | | |

**Tabel 10**

**Ps uuring II (CHAMPION) − efektiivsuse tulemused 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 *versus* platseebo.  b p < 0,001, adalimumab *versus* metotreksaat.  c p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo.  d p < 0,05, adalimumab *versus* metotreksaat. | | | |

Psoriaasi uuringus I koges „piisava ravivastuse kadumist” (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli PASI < 50 ravivastus ravieelse skooriga võrreldes, koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra, võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes randomiseeriti uuesti platseeborühma 33. nädalal, võrreldes 5%-ga patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

233 patsienti ravivastusega PASI 75 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus pidevat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalulimumabiga ravi avatud jätku-uuringus. PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” või „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) olid vastavalt 74,7% ja 59,0%. Analüüsi käigus, kus kõiki kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu välja langenud patsiente või patsiente, kelle annus suurenes, käsitleti kui ravile mittevastanuid, olid PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” ja „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

347 stabiilse vastusega patsienti osalesid ravikatkestuse ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid naasid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas” või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud ravivabal perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kelle ravi alustati uuesti, saavutasid PGA tulemuse „puhas” või „minimaalne” pärast 16 kordusravi nädalat, sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil tekkis haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud ravivabal perioodil). Kordusravi ajal täheldati ravi ärajätmise eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, sest 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 uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem arv adalimumabi kasutanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuring IV võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l täiskasvanud patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket küünte psoriaasi. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid küünte psoriaasi raskuse modifitseeritud indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI; vt tabel 11). 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 11**

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tulemusnäitaja | 16. nädal  Platseebokontrolliga | | 26. nädal  Platseebokontrolliga | | 52. nädal  Avatud uuring |
| 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 dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Mädane hidradeniit*

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kes ei talunud antibakteriaalset ravi, see oli vastunäidustatud või ravivastus vähemalt 3-kuulisele süsteemsele antibakteriaalsele ravile oli ebapiisav. Uuringute HS-I ja HS-II patsientidel oli haiguse II või III staadium Hurley määratluse alusel vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

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

Uuringus HS-II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodil A manustati patsientidele 0. nädalal platseebot või adalimumabi algannus 160 mg ning 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. 19,3% patsientidest jätkasid uuringu ajal suukaudset antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodil A adalimumabi manustanud patsiendid perioodi B ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid manustanud perioodil A platseebot, määrati perioodil B kasutama platseebot.

Uuringutes HS-I ja HS-II osalenud patsiendid said osaleda avatud jätku-uuringus, milles manustati 40 mg adalimumabi igal nädalal. Keskmine kokkupuute kestus 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 suurenemise vältimist hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus ilma abstsesside arvu ning eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes algtasemega). Mädase hidradeniidiga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist 11-punktilisel skaalal algtaseme skooriga vähemalt 3.

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCRi. Uuringus HS-II koges 12. ravinädalal oluliselt suurem hulk patsiente kliiniliselt olulist mädase hidradeniidiga seotud nahavalu kliiniliselt olulist vähenemist (vt tabel 12). Adalimumabiga ravitud patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

**Tabel 12**

**Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal HS uuringutes I ja II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HS uuring I** | | **HS uuring II** | |
| **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** | **Platseebo** | **Adalimumab 40 mg igal nädalal** |
| Mädane hidradeniit  Kliiniline ravivastus (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| ≥ 30% nahavalu 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 mädase hidradeniidiga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu. | | | | |

Ravi adalimumabiga 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritisega fistulite halvenemise riski oluliselt. Patsientide osakaal, kellel abstsesside ja eritisega fistulite seisund uuringutes HS-I ja HS-II esimesel 12 ravinädalal halvenes, oli platseeborühmas ligikaudu kaks korda suurem kui adalimumabi rühmas (abstsessid vastavalt 23,0% *versus* 11,4% ja eritisega fistulid vastavalt 30,0% *versus* 13,9%).

12. ravinädalal saavutati platseeboga võrreldes algtasemest suurem paranemine nahaspetsiifilise tervisega seotud elukvaliteedis, mida mõõdeti dermatoloogilise elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; HS-I ja HS-II uuringutes), patsiendi üldises rahulolus medikamentoosse raviga, mida mõõdeti raviga (ravimiga) rahulolu küsimustiku abil (*Treatment Satisfaction Questionnaire-medication*, TSQM; HS-I ja HS-II uuringutes), ning füüsilises tervises, mida mõõdeti SF-36 füüsiliste komponentide kogukoori abil (HS-I uuringus).

Patsientide hulgas, kellel 12. ravinädalal oli vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumab 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga kui patsientidel, kellel annustamise sagedust vähendati igale teisele nädalale või kellel ravi katkestati (vt tabel 13).

**Tabel 13**

**Patsientidea hulk, kes saavutasid HiSCRb 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 raviskeemile adalimumab 40 mg igal nädalal.  b Patsiendid, kes vastasid uuringukava kriteeriumitele ravivastuse või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravile mitte alluvad. | | | |

Patsientide hulgas, kellel oli 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt ravi adalimumabiga, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikema kestusega ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal 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 määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast ravi taasalustamist adalimumabi annusega 40 mg igal nädalal (56,0%).

*Crohni tõbi*

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

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC I) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid 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; manustati kas 160 mg adalimumabi 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0. ja 2. nädalal. Patsiendid, kellel esmast ravivastust ei tekkinud, arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal said patsiendid juhuslikkuse alusel 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot, kogu uuringu kestus oli 56 nädalat. Patsiendid, kes said kliinilise vastuse (vähenemine CDAI ≥ 70) 4. nädalal stratifitseeriti ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on toodud tabelis 14.

**Tabel 14**

**Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastuse määrad (patsientide protsent)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CD uuring I: infliksimabiga eelnevalt ravimata patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabiga eelnevalt ravitud 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 paranemine | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR-100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab *versus* platseebo.

\* 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 rühmas 160/80 mg.

CD uuringus III oli 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

**Tabel 15**

**Kliinilise paranemise 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 paranemine | 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 paranemine | 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 paariviisiline proportsioonide võrdlus.

\*\* p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

a Nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabiga ravitud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis 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 3 aasta vältel. Vastavalt 88-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline paranemine. Kliiniline ravivastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Haavandiline koliit*

Adalimumabi korduva annuse ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3) täiskasvanud patsientidel randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga uuringutes.

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile manustati 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 adalimumabi rühma patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist remissiooni (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 järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal ning 246-le patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati paranemise induktsiooni 8. nädalal ning paranemise säilimist 52. nädalal.

Patsiendid, kelle ravi alustati adalimumabi 160/80 mg annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% *versus* 9%, p = 0,031) ja uuringus UC-II (17% *versus* 9%, p = 0,019). Uuringus UC-II osalenud adalimumabiga ravitud patsientide hulgast, kes olid ravivastuse saavutanud 8. nädalaks, säilis 52. nädalal ravitulemus 21/41 (51%).

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 16.

**Tabel 16**

**Ravivastus, kliiniline paranemine 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 paranemine | 9% | 17%\* |
| Limaskesta paranemine | 15% | 25%\* |
| Paranemine ilma steroidideta ≥ 90 päevaa | 6%  **(N = 140)** | 13%\*  **(N = 150)** |
| 8. ja 52. nädal | | |
| Püsiv ravivastus | 12% | 24%\*\* |
| Püsiv paranemine | 4% | 8%\* |
| Püsiv limaskesta paranemine | 11% | 19%\* |

Kliiniline paranemine on Mayo skooris ≤ 2 ilma alamskoorita >1;

kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algtasemest ≥3 punkti ja ≥30% pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1;

\* p <0,05 adalimumab *vs.* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

\*\* p <0,001 adalimumab *vs.* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

a Nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

Kõigist patsientidest, kes olid saavutanud ravivastuse 8. nädalal, oli 52. nädalal ravivastus 47%, paranemine 29%, limaskestade paranemine 41% ja 20% olid püsinud steroidivabas paranemises ≥ 90 päeva.

Ligikaudu 40% uuringus UC-II osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile infliksimabiga. Võrreldes TNF-vastast ravi mittesaanud patsientidega oli neil patsientidel adalimumabi efektiivsus langenud. Patsientide hulgast, kes ei olnud eelnevale TNF-vastasele ravile allunud, saavutas 52. nädalaks paranemise 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 alusel püsis 3-aastase adalimumabiga ravi järel kliiniline paranemine 75% (301/402) patsientidest.

*Hospitaliseerimissagedus*

52 nädalat kestnud uuringute UC-I ja UC-II jooksul täheldati, et adalimumabi harus oli platseeboga võrreldes vähem nii mis tahes põhjusel hospitaliseerimisi kui ka haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi. Mis tahes põhjusel hospitaliseerimiste sagedus oli adalimumabi rühmas 0,18 ühe patsiendiaasta kohta *versus* 0,26 ühe patsiendiaasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsiendiaasta kohta *versus* 0,22 ühe patsiendiaasta kohta.

*Elukvaliteet*

Uuringus UC-II saavutati raviga adalimumabiga 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 eesmise uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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, kel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringus osalemisel alguses kahenädalase standardiseeritud annuse prednisooni 60 mg päevas, millele järgnes kohustuslik annuse vähendamise graafik ning kortikosteroidide manustamise lõpetati täielikult 15. nädalaks.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid oma haigusseisundi kontrolli all hoidmiseks ravi alguses kroonilist kortikosteroidravi (suukaudne prednisoon 10...35 mg päevas). Patsiendid läbisid seejärel kohustusliku annuse vähendamise graafiku, kusjuures kortikosteroidide kasutamine lõpetati täielikult 19. nädalaks.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumist määratleti mitmekomponendilise lõpptulemuse järgi, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust.

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 17). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 1).

**Tabel 17**

**Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüsravi** | **N** | **Ebaõnnestumine N (%)** | **Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HR 95% CIa** | ***p*-väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I**  **esmane analüüs (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| 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 (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. 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 = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuringus osalejatest.

**Joonis 1: Kaplan-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 (%)** |  | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV I Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV II Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st uuringus osalejast leiti 60 olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või diabeetilisele retinopaatia sekundaarsete tüsistuste tõttu, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 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+) kaasneva steroidiannusega ≤ 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 uuringus osalejate arv. Kõigist 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 NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega 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

Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Reumatoidartriidi uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12‑kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesksetes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5% (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,5%-ga (2/370) platseebo puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%-ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Crohni tõvega patsientidel identifitseeriti adalimumabivastaste antikehade olemasolu 7 adalimumabiga ravitud isikul 269‑st (2,6%) ja 19/487 (3,9%) haavandilise koliidiga isikul.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 77/920 katsealusel (8,4%), keda raviti adalimumabi monoteraapiaga.

Pikaajalisel adalimumabi monoteraapial olevatel kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes osalesid ravi katkestamise ja uuesti alustamise uuringutes, oli adalimumabivastaste antikehade teke pärast korduvravi (11 patsienti 482‑st, 2,3%) sarnane enne ravi lõpetamist vaadeldud antikehade tekkega (11 patsienti 590‑st, 1,9%).

Mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga patsientidel tuvastati adalimumabi vastaseid antikehi 10/99 (10,1%) adalimumabi ravi saanud patsientidest.

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega laste seas oli adalimumabi vastaste antikehade tekke sagedus 3,3%.

Mitteinfektsioosse uveiidiga täiskasvanud patsientide seas tuvastati adalimumabi vastased antikehad 4,8%‑l (12/249) adalimumabiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga laste seas oli adalimumabivastaste antikehade tekke sagedus 3%.

Kuna immunogeensuse analüüsid on preparaadispetsiifilised, ei saa võrrelda antikehade teket erinevate ravimite puhul.

Lapsed

*Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa,* HS*) noorukitel*

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

*Crohni tõbi lastel*

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

Kõik uuringus osalejad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehamassil: 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuringus osalejatel kehamassiga ≥ 40 kg, ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuringus osalejatel kehamassiga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuringus osalejad vahekorras 1:1 saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on toodud tabelis 18.

**Tabel 18. Säilitusskeem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehamass** | **Madal annus** | **Standard-annus** |
| < 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 paranemine 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise paranemise ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algtasemega) määrad on toodud tabelis 19. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 20.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 19**  **Laste CD uuring**  **PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus** | | | |
|  | **Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p-väärtus**\* |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 20**  **Laste CD uuring**  **Laste CD uuring kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine** | | | |
|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Madal annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p-väärtus1** |
| **Kortikosteroidide katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatorite katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite paranemine3** | **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* madal annus.

2 Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuringus osaleja vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.

3 Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil.

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi 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-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (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 kuni 17 aastat (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3), kes ei saavutanud konventsionaalse raviga piisavat ravivastust või kellel esines selle ravi suhtes talumatus. Ligikaudu 16% uuringus osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamisel kortikosteroide, lubati pärast 4. nädalat kortikosteroidravi vähendada.

Uuringu induktsiooni perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtega 3 : 2 adalimumabi topeltpimedasse ravirühma induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsiooni annuses 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 registreerusid induktsiooni perioodil, avatud ravi adalimumabiga 0- ja 1. nädalal induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnes kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (*Partial Mayo Score,* PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja ≥ 30%), saama võrdselt adalimumabi topeltpimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringuplaani 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, kellel PMS oli 8. nädalal 0 kuni 2), vähemalt 2 punkti (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 3 kuni 4) või vähemalt 1 punkt (patsientidel, kelle PMS oli 8. nädalal 5 kuni 6).

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

*Efektiivsuse tulemused*

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline paranemine PMS-i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline paranemine 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 kliiniline ravivastus PMS-i järgi 8. nädalal.

Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 21.

**Tabel 21. Kliiniline paranemine 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 paranemine | 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- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  1. märkus: mõlemad induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks. | | |

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30%) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta paranemine FMS-i järgi (määratletud kui Mayo endoskoopia skoor ≤ 1) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile mittereageerinute hulgas ja kortikosteroidivabal paranemisel olevate uuringus osalejate osakaalu FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas hinnati patsientidel, kes said adalimumabi topeltpimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal(0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses(tabel 22).

**Tabel 22. Efektiivsustulemused 52. nädalal**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal**  N = 31 | **Adalimumabb**  **Maksimaalselt 40 mg igal nädalal**  N = 31 |
| Kliiniline paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalalc | 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 Patsiendid, kes saavad enne ravi algust samaaegselt kortikosteroide  Märkus: patsiendid, kellel puudusid väärtused 52. nädalal või kes randomiseeriti taas induktsioon- või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks. | | |

Täiendavad uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliiniline ravivastus lastel esineva haavandilise koliidi aktiivsuse indeksi skoori (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) järgi (määratletud kui PUCAI vähenemine algväärtusest ≥ 20 punkti) ja kliiniline paranemine PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. ja 52. nädalal (tabel 23).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 23. 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 paranemine 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 paranemine PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal | 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- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal  c Välja arvatud avatud induktsiooniannus: adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- 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 induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).  2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajaid saavutatuks  3. märkus: patsiendid, kelle puudusid väärtused 52. nädalal või kes randomiseeriti taas induktsioon- või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks. | | |

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

*Elukvaliteet*

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

Adalimumabiga ravitud rühmade puhul täheldati kasvukiiruse kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega ja kehamassiindeksi kliiniliselt olulist suurenemist (paranemist) võrreldes algväärtusega maksimaalse 40 mg (0,6 mg/kg) igal nädalal säilitusannusega patsientidel.

*Uveiit lastel*

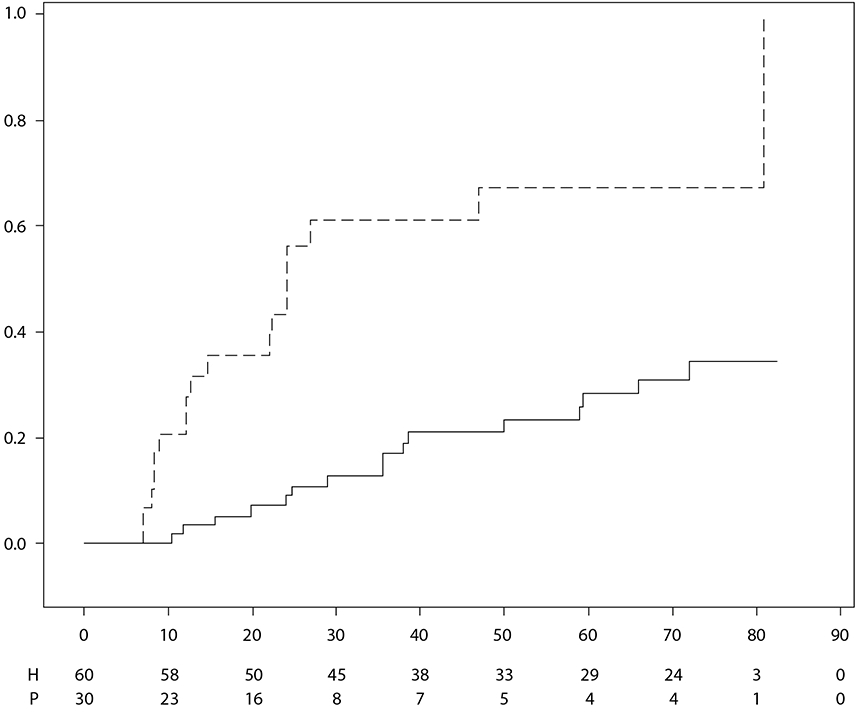
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimemeetodil kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni <18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati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

Esmaseks tulemusnäitajaks 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 logaritmilises astaktestis). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuringus osalejatel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, mida kajastab riskitiheduste suhe (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



**A**

**Р**

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

**RAVI EBAÕNNESTUMISE TÕENÄOSUS**

**AEG (NÄDALATES)**

Ravi Platseebo Adalimumab

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

* 1. **Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Pärast 40 mg annuse ühekordset 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 (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Mitmelt 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 tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 μg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või iga nädal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal 5 μg/ml, kui 40 mg manustati igal teisel nädalal.

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0. nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, läbivalt adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 7...8 μg/ml 2. ja 4. nädalal. Keskmine läbiv tasakaalukontsentratsioon 40 mg adalimumabi iganädalase manustamise raviskeemi korral 12. kuni 36. nädalal oli ligikaudu 8...10 μg/ml.

Adalimumabi süsteemse saadavuse prognoosimiseks mädase hidradeniidiga noorukitel kasutati populatsiooni farmakokineetilist 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. Keha suurus võib mõjutada adalimumabi süsteemset saadavust, mistõttu võib suurema kehakaalu ja ebapiisava ravivastusega noorukitel suurendada annust täiskasvanutele soovitatava annuseni 40 mg igal nädalal.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodil adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0. nädalal, millele järgneb 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0. nädalal, millele järgneb 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kellele manustati säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsiooniannus avatud uuringus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0. 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 madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase seerumis oli 15,7±6,6 μg/ml patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 μg/ml patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuringus osalejatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase 52. nädalal 9,5±5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5±2,2 μg/ml madala annuse rühmas. Keskmine minimaalne tase püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (±SD) tase 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 induktsioonperioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0. nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 μg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi manustamisel küllastusannusena 80 mg 0. nädalal ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast keskmised tasakaalukontsentratsioonid ligikaudu 8...10 μg/ml.

Adalimumabi süsteemse saadavuse prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilised süsteemse saadavuse andmed küllastusannuse kasutamise kohta lastel vanuses kuni 6 aastat. Eeldatavad süsteemsed saadavused näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse saadavuse algse suurenemiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudel ning simulatsioon näitasid adalimumabi süsteemse saadavuse ja efektiivsuse samaväärsust patsientidel, kellele manustati 80 mg igal teisel nädalal, võrreldes patsientidega, kellele manustati 40 mg iga nädal (k.a reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati süsteemse saadavuse ja ravivastuse vahelist seost vereplasmas oleva kontsentratsiooni ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiline kontsentratsioon vereplasmas, 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 tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul süsteemse saadavuse seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 μg/ml (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Eliminatsioon

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

* 1. **Prekliinilised ohutusandmed**

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

Embrüo-loote arengutoksilisuse/perinataalse arengu loomkatses ei täheldatud kahjustavat toimet loodetele makaakidel, kellele manustati adalimumabi 0 mg/kg, 30 mg/kg ja 100 mg/kg (9...17 makaaki/rühmas). Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega reproduktsiooni- ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, sest puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivatele neutraliseerivatele antikehadele.

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

Äädikhape

Naatriumatsetaattrihüdraat

Glütsiin

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 või pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Yuflyma süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 31 päeva. Süstlit või pen-süstlit peab hoidma valguse eest kaitstult ja hävitada, kui seda ei ole ära kastutatud 31 päeva jooksul.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis

Süstelahus süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega.

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega

Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel nõelakaitsega (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega.

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis

Süstelahus pen-süstlis, mis sisaldab süstlit, mida patsient saab ise kasutada. Pen-süstlis olev süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* + 1 pen-süstel (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega.
  + 3 pens-üstlit (0,8 ml steriilset lahust) koos 4 alkoholipadjakesega.

Kõik ravimvormid või pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

* 1. **Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. **MÜÜGILOA HOIDJA**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

1. **MÜÜGILOA NUMBRID**

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. veebruar 2021

1. **TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis

1. **KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline 0,2 ml süstel sisaldab 20 mg adalimumabi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

1. **RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt läbipaistev, värvitu või kahvatupruun lahus.

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

Juveniilne idiopaatiline artriit

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit*

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

*Entesiidiga seotud artriit*

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

Naastuline psoriaas lastel

Yuflyma 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

Yuflyma on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kellel on talumatus või vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiit lastel

Yuflyma on näidustatud kroonilise mitteinfektsioosse anterioorse uveiidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on ebapiisav, kes ei ole talunud konventsionaalset ravi või kellele konventsionaalne ravi ei sobi.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Yuflyma’ga peavad alustama ja jälgima eriarstid, kellel on Yuflyma näidustuseks olevate haiguste diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne Yuflyma’ga ravi alustamist soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). Yuflyma’ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teabekaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Yuflyma’t ise süstida, kui arst peab seda otstarbekaks, ja vajaliku meditsiinilise järelevalve all.

Ravi ajal Yuflyma’ga tuleb kaasuvat ravi (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained) optimeerida.

Annustamine

Lapsed

*Juveniilne idiopaatiline artriit*

*Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest*

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

**Tabel 1. Yuflyma annus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga patsientidele**

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

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 nädala jooksul pärast ravi. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 2-aastastel patsientidel.

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

*Entesiidiga seotud artriit*

Entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest leitakse Yuflyma soovitatav annus kehakaalu põhjal (tabel 2). Yuflyma’t manustatakse igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

**Tabel 2. Yuflyma annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele**

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

Adalimumabi ei ole uuritud alla 6-aastastel entesiidiga seotud artriidiga patsientidel.

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

*Naastuline psoriaas lastel*

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

**Tabel 3. Yuflyma annus naastulise psoriaasiga lastele**

|  |  |
| --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Annustamisskeem** |
| 15 kg kuni < 30 kg | Algannus 20 mg, millele järgneb 20 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast algannust |
| ≥ 30 kg | Algannus 40 mg, millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast algannust |

Patsiendil, kellel selle aja jooksul ravivastust ei esine, tuleb ravi jätkamist pärast 16. nädalat hoolikalt kaaluda.

Kui on näidustatud adalimumabi kordusravi, tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel on hinnatud keskmiselt 13 kuud.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 4-aastastel lastel.

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

*Crohni tõbi lastel*

Crohni tõvega 6...17 aasta vanustele patsientidele leitakse Yuflyma soovitatav annus kehakaalu põhjal (tabel 4). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehakaal** | **Induktsiooniannus** | **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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal | 20 mg adalimumabi 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 induktsiooniannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:   * 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal |

|  |
| --- |
|  |

Ebapiisava ravivastusega patsiendid võivad annuse suurendamisest kasu saada:

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

Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda uuringus osalejal, kellel puudub 12. nädalaks ravivastus.

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 6-aastastel lastel.

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

*Uveiit lastel*

Yuflyma soovitatav annus uveiidiga lastel alates 2 aasta vanusest põhineb patsientide kehakaalul (tabel 5). Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena.

Puudub kogemus, kus laste uveiidi ravimisel adalimumabiga ei manustataks samal ajal ka metotreksaati.

**Tabel 5. Yuflyma annus uveiidiga lastel**

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

Ravi alustamisel Yuflyma’ga võib manustada üks nädal enne säilitusravi alustamist küllastusannust alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 40 mg, või ≥ 30 kg kaaluvatele patsientidele 80 mg. Puuduvad kliinilised andmed adalimumabi küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Selle näidustuse korral ei ole adalimumabi asjakohane kasutada alla 2-aastastel lastel.

Soovitatav on kord aastas hinnata jätkuva pikaajalise ravi kasu/riski suhet (vt lõik 5.1).

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole Yuflyma kasutamist uuritud, mistõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Manustamisviis

Yuflyma’t manustatakse subkutaanse süstena. Täielikud kasutusjuhised on pakendi infolehel.

Yuflyma on saadaval teiste kontsentratsioonide ja ravimvormidena.

* 1. **Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid nagu 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-antagoniste võtvad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infkektsioonide tekkimise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne Yuflyma’ga ravimist, selle ajal ja pärast ravi hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Yuflyma’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 Yuflyma’ga ravi riski/kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „*Teised oportunistlikud infektsioonid“*).

Patsiente, kellel tekib ravi ajal Yuflyma’ga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja teostada täielik diagnostiline hindamine. Kui patsiendil tekib uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Yuflyma manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seenevastast ravi, kuni saavutatakse kontroll infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Yuflyma kasutamist patsientidel, kellel on haigusloos retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimite kasutamine.

*Tõsised infektsioonid*

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

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud tõsised infektsioonid on kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. On teatatud infektsioonidega seotud hospitaliseerimisest või surmajuhtumitest.

*Tuberkuloos*

Adalimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sealhulgas tuberkuloosi reaktivatsioonist ja uuesti tekkimisest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne ravi alustamist Yuflyma’ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab hõlmama põhjalikku meditsiinilist hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi kohta või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (nt tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; võivad kohalduda kohalikud soovitused). On soovitatav märkida tehtud uuringud ja nende tulemused patsiendi teabekaardile. Ravimit määravad arstid peavad meeles pidama valenegatiivse tuberkuliintesti võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi Yuflyma’ga 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 kogenud arstiga.

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

Samuti tuleb kaaluda tuberkuloosivastast profülaktilist ravi enne ravi alustamist Yuflyma’ga patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid, vaatamata negatiivsele tuberkuloositestile, ja patsientidel, kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine ei ole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktiveerumise juhte. Mõnel patsiendil, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on tuberkuloos uuesti tekkinud ravi ajal adalimumabiga.

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

*Teised oportunistlikud infektsioonid*

Adalimumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagonistidega ravitavatel patsientidel järjekindlalt ära tuntud ning see on põhjustanud asjakohase ravi hilinemist, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Yuflyma manustamine kohe lõpetada. Selliste patsientide diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kes on kogenud invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravis.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on täheldatud TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb enne ravi alustamist Yuflyma’ga uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida arstiga, kes on pädev B-hepatiidi ravis.

Yuflyma’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. HBV-kandlusega, TNF-antagonistiga ravitavate patsientide samaaegse viirusvastase ravi kohta, et vältida HBV reaktivatsiooni, puuduvad piisavad andmed. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi Yuflyma’ga katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagoniste, k.a adalimumabi on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Ravimit määravad arstid peavad olema ettevaatlikud, kaaludes ravi Yuflyma’ga kaasuva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Yuflyma’ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Tõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga oli kliinilistes uuringutes harva. Aeg-ajalt oli mittetõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Yuflyma manustamine kohe lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, milles raviti 64 reumatoidartriidiga patsienti adalimumabiga, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, ning NK-rakkude, monotsüütide/makrofaagide ja neutrofiilide arvu muutust.

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrolliga osas kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati TNF-antagonistiga ravitud patsientide hulgas arvuliselt rohkem pahaloomulisi kasvajaid, k.a lümfoomi, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Neid juhte tekkis siiski harva. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemiajuhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

TNF-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 kujutasid mitmekesiselt erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvajaid, mis tavaliselt kaasnevad immunosupressiooniga. TNF-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 lõpuga. Adalimumabiga koos on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Arvestada tuleb asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja Yuflyma samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku riskiga. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on haigusloos pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega peab olema eriti ettevaatlik, kaaludes nende patsientide ravi Yuflyma’ga (vt lõik 4.8).

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

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

Hetkel 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 koloskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhistele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sealhulgas aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sealhulgas meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Yuflyma’ga ravitavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel tuleb kaaluda Yuflyma’ga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha vastuseid nii standardse 23-valentse pneumokoki vaktsiini kui trivalentse gripiviiruse vaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta patsientidel, kellele manustatakse adalimumabi.

On soovitatav, et lastele teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Yuflyma’ga ravi alustamist.

Yuflyma’ga 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 süstitud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi kasutavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientide ravimisel Yuflyma’ga peab olema ettevaatlik. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Yuflyma vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Yuflyma’ga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Adalimumabi samaaegset manustamist teiste bioloogiliste modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatatseptiga) või teiste TNF-antagonistidega ei soovitata infektsiooniriski võimaliku suurenemise ning teiste farmakoloogiliste kõrvaltoimete tõttu (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 kirurgilist protseduuri ravi ajal Yuflyma’ga, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja toimida asjakohaselt. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientide vanuses üle 65 aasta oli suurem (3,7%) kui neil, kes olid nooremad kui 65 aastat (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,2 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 koos metotreksaadiga. Adalimumabi manustamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

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

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Yuflyma’ga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%; kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 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 mõjutad 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).

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

Raseduse ajal adalimumabiga ravitud naistel võib adalimumab läbida platsentat, jõudes vastsündinu seerumisse. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale süstitud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

Yuflyma võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506-l patsiendil kesksetes kontrolliga ja avatud registreerimisuuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi-ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed registreerimisuuringud hõlmasid 6089 patsienti, kellele manustati adalimumabi, ja 3801 patsienti, kellele manustati kontrollperioodil platseebot või aktiivset võrdlusravimit.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimedas faasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 ning lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

Adalimumabi manustamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu adalimumab mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja kasvajate suhtes.

Samuti on adalimumabi kasutamisel teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (k.a sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktiveerumisest ja mitmesugustest vähkkasvajatest (k.a leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Lapsed

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmine kõrvaltoimete loetelu alljärgnevas tabelis 6 põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kogemustele ning on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni <1/100); harva (≥ 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. Tärniga (\*) on tähistatud organsüsteemi klassi veerus, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

**Tabel 6. Kõrvaltoimed**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsüsteemi klass** | **Sagedus** | **Kõrvaltoime** |
| Infektsioonid ja infestatsioonid\* | Väga sage | Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik) |
| Sage | Süsteemsed infektsioonid (sealhulgas sepsis, kandidiaas ja gripp),  sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit),  naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas  paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeriv fastsiit ja *herpes zoster*),  kõrva infektsioonid,  suuõõne infektsioonid (sh *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid),  suguteede infektsioonid (sealhulgas vulvovaginaalne mükoosne infektsioon),  kuseteede infektsioonid (sealhulgas püelonefriit),  seeninfektsioonid,  liigeste infektsioonid |
| Aeg-ajalt | Neuroloogilised infektsioonid (sealhulgas viiruslik  meningiit),  oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidomükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex*i infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid,  silmainfektsioonid, divertikuliit1) |
| Hea- ja pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)\* | Sage | Nahavähk,  välja arvatud melanoom (sh basaalrakuline kartsinoom ja lamerakuline kartsinoom),  healoomuline kasvaja |
| Aeg-ajalt | Lümfoom\*\*,  elundi tahke neoplasm (sh rinnavähk, kopsu ja kilpnäärme neoplasm),  melanoom\*\* |
| Harv | Leukeemia1) |
| Teadmata | Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom1),  merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom)1),  Kaposi sarkoom |
| Vere ja lümfisüsteemi häired\* | Väga sage | Leukopeenia (sealhulgas 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,  kusihappe sisalduse suurenemine,  ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia,  hüperglükeemia,  hüpofosfateemia,  dehüdratsioon |
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Meeleolu muutused (sh depressioon),  ärevus,  unetus |
| Närvisüsteemi häired\* | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Paresteesiad (sh hüpoesteesia),  migreen,  närvijuure kompressioon |
| Aeg-ajalt | Tserebrovaskulaarne juhtum1),  treemor, neuropaatia |
| Harv | Hulgiskleroos,  demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-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 | Aordi aneurüsm,  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,  bilirubiini sisalduse suurenemine |
| Harv | Hepatiit,  B-hepatiidi reaktivatsioon1),  autoimmuunhepatiit1) |
| Teadmata | Maksapuudulikkus1) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve (sh eksfoliatiivne lööve) |
| Sage | Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sealhulgas palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)1), urtikaaria,  verevalumid (sealhulgas purpur),  dermatiit (sh ekseem),  küünte murdumine,  liighigistamine,  alopeetsia1), sügelus |
| Aeg-ajalt | Öine higistamine,  armid |
| Harv | Mitmekujuline erüteem1),  Stevensi-Johnsoni sündroom1),  angioneurootiline turse1),  kutaanne vaskuliit1),  lihhenoidne nahalööve1) |
| Teadmata | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine1) |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihaste-luustiku valu |
| Sage | Lihasspasmid (sh kreatiinfosfokinaasi suurenemine veres) |
| Aeg-ajalt | Rabdomüolüüs,  süsteemne erütematoosne luupus |
| Harv | Luupuselaadne 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 (sealhulgas süstekoha  punetus) |
| Sage | Valu rinnus,  turse,  püreksia1) |
| Aeg-ajalt | Põletik |
| Uuringud\* | Sage | Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine),  positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha),  laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres |
| Teadmata | Kehamassi suurenemine2) |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Aeglasem paranemine |

\* Lisateavet leiate lõikudest 4.3, 4.4 ja 4.8.

\*\* Sealhulgas 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.

Uveiit

Patsientidel, kellele manustati uveiidi raviks adalimumabi igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstekoha reaktsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid 12,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse), võrreldes 7,2%-ga platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsientidega. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

*Infektsioonid*

Kesksetes kontrolliga registreerimisuuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide määr adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta Infektsioonid olid peamiselt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas ravi adalimumabiga pärast infektsiooni taandumist.

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ning platseebo ja toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrolliga ja avatud uuringutes adalimumabiga täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidomükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja see võib peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

*Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta kohta juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidega tehtud adalimumabi uuringutes. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192-l lapsel 498,1 patsiendiaasta kohta adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Adalimumabi uuringus kroonilise naastulise psoriaasiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 77-l lapsel 80,0 patsiendiaasta kohta. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 60-l lapsel 58,4 patsiendiaasta kohta.

Täiskasvanutel läbi viidud adalimumabi kesksetes registreerimisuuringute kontrolliga osades kestusega vähemalt 12 nädalat täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoom nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291-l adalimumabiga ravitud patsiendil *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollrühma patsiendil (ravi mediaanne kestus oli adalimumabiga 4,0 kuud ja kontrollrühmas 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 (0,1; 4,5) juhtu 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Lümfoomide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ning 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühma patsientidel.

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti summaarse ravi kestusega üle 26 439 patsiendiaasta, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoom nahavähid) tekkesagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide tekkesagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide tekkesagedused on 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 seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ning 8,1% platseebot ja aktiivset kontrollravi saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes adalimumabiga ravitud 3441-st patsiendist kahel tekkisid kliinilised nähud, mis viitavad uuele luupuselaadsele sündroomile. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

*Maksa ja sapiteede reaktsioonid*

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...104 nädalat, esines ALAT-i aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7%-l adalimumabiga ja 1,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel tekkis ALAT-i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud patsientidest 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 kuni < 4-aastastel lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga 3. faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi 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, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 1,8% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrolliga 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 kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 2,4%-l kontrollravi saanud patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes suurenenud ALAT-i aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitavatel patsientidel siiski 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 manustamise 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 teatvitussüsteemi (vt [V lisa) kaudu.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 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-α) inhibiitorid. ATC-kood: L04AB04

Yuflyma on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i 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 ravi adalimumabiga ägeda faasi põletikunäitajate

(C-reaktiivne valk (CRV) ja erütrotsüütide settereaktsioon (ESR)) ning seerumi tsütokiinide (IL-6) kiiret langust võrreldes algtasemega. Pärast adalimumabi manustamist vähenes ka kõhre lagunemise eest vastutavat kudede remodelleerumist põhjustavate maatriks-metalloproteinaaside (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravitud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku hematoloogilised näitajad.

CRV taseme 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 TNFα 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 uuritud enam kui 3000-l patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati viies randomiseeritud, topeltpimedas ja hea kontrolliga uuringus. Mõnda patsienti raviti kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Adalimumabi või platseebot manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena koos platseeboga, mida manustati vahepealsetel nädalatel või iga nädal 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimeses manustati platseebot süstena üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Teises manustati 20 mg adalimumabi üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmandas rühmas manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal ja platseebosüste vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti manustama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). 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 esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal) 52. nädalal. RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutused elukvaliteedis.

*ACR-i ravivastus*

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 7 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

**Tabel 7**

**ACR vastused 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 | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 6 kuud |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kuud | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 kuud | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja 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 vastuse 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 jooksul.

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

RA uuringus IV oli adalimumabi ja tavaravi saanud patsientide ACR 20 vastus 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 vastused juba üks kuni kaks nädalat pärast ravi alustamist.

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi monoteraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

**Tabel 8**

**ACR 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

RA uuringu V avatud jätku-uuringus säilisid ACR ravivastuse määrad ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 542 patsiendist, kes randomiseeriti manustama adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal teisel nädalal 10 aasta jooksul. Nendest 154 patsiendil (90,6%) oli ACR 20 ravivastus, 127 patsiendil (74,7%) ACR 50 ravivastus ja 102 patsiendil (60,0%) oli ACR 70 ravivastus.

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

*Radiograafiline ravivastus*

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (mTSS) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes kasutasid ainult metotreksaati (vt tabel 9).

RA uuringu III avatud lisauuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr patsientiderühmal 8 ja 10 aasta jooksul. 81 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algtasemega.

**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 |
| Sharp 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 |
| JSNd skoor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002. |

a Metotreksaat.

b 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik.

c Põhineb astakanalüüsil.

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%  usaldusintervall) | Adalimumab  N = 274  (95%  usaldusintervall) | Adalimumab/MTX  n = 268  (95%  usaldusintervall) | p-väärtusa | p-väärtusb | p- väärtusc |
| Sharp 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 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 pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algtasemest modifitseerituna Sharpi koguskooris ≤0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoteraapiat saanud (vastavalt 37,4% ja 33,5%, p < 0,001) ning 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 algtasemest 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 hea kontrolliga 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 algtasemest 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).

Enamikul uuringus osalejatel, kes RA uuringus III saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, püsis 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 patsiendil püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

*Naastuline psoriaas täiskasvanutel*

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti randomiseeritud topeltpimedates uuringutes kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli ≥ 10% ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10) põdevatel täiskasvanud patsientidel, kellele sobis süsteemne ravi või fototeraapia. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti randomiseeritud topeltpimedas uuringus (psoriaasi uuring III) täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga ning kellele sobis süsteemne ravi.

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul manustasid patsiendid platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algannusele järgneval nädalal. Pärast 16 nädala pikkust ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid avatud uuringus manustama 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning manustasid 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal veel 19 nädala jooksul. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 18,9 ja arsti üldhinnang (*Physician’s Global Assessment*, PGA) algtaseme tulemus varieerus „mõõdukast” (53% uuringus osalejatest) „raskeni” (41%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid manustasid platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Adalimumabi ja MTX ravikuuride võrdlusandmeid enam kui 16 nädala kohta ei ole. Patsientidel, kes said MTX’i ning saavutasid ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõikides ravirühmades oli läbivalt keskmine PASI algtase 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest” (<1%) „mõõdukani” (48%) „raskeni” (46%) ja „väga raskeni” (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad avatud jätku-uuringusse, kus manustati adalimumabi vähemalt 108 lisanädala jooksul.

Psoriaasi uuringutes I ja II, oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalal PASI 75 tulemuse ravieelsega võrreldes (vt tabelid 11 ja 12).

**Tabel 11**

**Ps uuring I (REVEAL) − efektiivsuse tulemused 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 Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse, on leitud kui kaalutletud keskmine.  b p < 0.001, adalimumab *versus* platseebo. | | |

**Tabel 12**

**Ps uuring II (CHAMPION) − efektiivsuse tulemused 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 *versus* platseebo.  b p < 0,001, adalimumab *versus* metotreksaat.  c p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo.  d p < 0,05, adalimumab *versus* metotreksaat. | | | |

Psoriaasi uuringus I koges „piisava ravivastuse kadumist” (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli PASI < 50 ravivastus ravieelse skooriga võrreldes, koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra, võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes randomiseeriti uuesti platseeborühma 33. nädalal, võrreldes 5%-ga patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

233 patsienti ravivastusega PASI 75 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus pidevat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalulimumabiga ravi avatud jätku-uuringus. PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” või „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) olid vastavalt 74,7% ja 59,0%. Analüüsi käigus, kus kõiki kõrvaltoimete või toime puudumise tõttu välja langenud patsiente või patsiente, kelle annus suurenes, käsitleti kui ravile mittevastanuid, olid PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” ja „minimaalne” nendel patsientidel pärast avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

347 stabiilse vastusega patsienti osalesid ravikatkestuse ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid naasid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas” või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud ravivabal perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kelle ravi alustati uuesti, saavutasid PGA tulemuse „puhas” või „minimaalne” pärast 16 kordusravi nädalat, sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil tekkis haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud ravivabal perioodil). Kordusravi ajal täheldati ravi ärajätmise eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, sest 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 uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem arv adalimumabi kasutanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% [P = 0,014]).

Psoriaasi uuring IV võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l täiskasvanud patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket küünte psoriaasi. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid küünte psoriaasi raskuse modifitseeritud indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*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 uuring |
| 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 dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

*Crohni tõbi täiskasvanutel*

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

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC I) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid 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; manustati kas 160 mg adalimumabi 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0. ja 2. nädalal. Patsiendid, kellel esmast ravivastust ei tekkinud, arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0. nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal said patsiendid juhuslikkuse alusel 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot, kogu uuringu kestus oli 56 nädalat. Patsiendid, kes said kliinilise vastuse (vähenemine CDAI ≥ 70) 4. nädalal stratifitseeriti ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on toodud tabelis 14.

**Tabel 14**

**Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastuse määrad (patsientide protsent)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CD uuring I: infliksimabiga eelnevalt ravimata patsiendid** | | | **CD uuring II: infliksimabiga eelnevalt ravitud 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 paranemine | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Kliiniline ravivastus (CR-100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab *versus* platseebo.

\* 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 rühmas 160/80 mg.

CD uuringus III oli 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

**Tabel 15**

**Kliinilise paranemise 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 paranemine | 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 paranemine | 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 paariviisiline proportsioonide võrdlus.

\*\* p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus.

a Nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabiga ravitud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis 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 3 aasta vältel. Vastavalt 88-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline paranemine. Kliiniline ravivastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

*Elukvaliteet*

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravitud rühmi võrreldi platseeborühmaga.

*Uveiit täiskasvanutel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud eesmise uveiidiga patsientidel) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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, kel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringus osalemisel alguses kahenädalase standardiseeritud annuse prednisooni 60 mg päevas, millele järgnes kohustuslik annuse vähendamise graafik ning kortikosteroidide manustamise lõpetati täielikult 15. nädalaks.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasid oma haigusseisundi kontrolli all hoidmiseks ravi alguses kroonilist kortikosteroidravi (suukaudne prednisoon 10...35 mg päevas). Patsiendid läbisid seejärel kohustusliku annuse vähendamise graafiku, kusjuures kortikosteroidide kasutamine lõpetati täielikult 19. nädalaks.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumist määratleti mitmekomponendilise lõpptulemuse järgi, mis hõlmas põletikulisi soon- ja võrkkesta ja/või põletikulisi võrkkesta veresoonte kahjustusi, eeskambris olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust.

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**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analüüsravi** | **N** | **Ebaõnnestumine N (%)** | **Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)** | **HRa** | **HR 95% CIa** | ***p*-väärtusb** |
| **Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I**  **esmane analüüs (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| 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 (ravikavatsuslik)** | | | | | | |
| Platseebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. 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 = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuringus osalejatest.

**Joonis 1: Kaplan-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 (%)** |  | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV I Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **RAVI EBAÕNNESTUMISE MÄÄR (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AEG (KUUDES)** | | | | |
|  | Uuring UV II Ravi | Humira Uveitis Figure 5_2 | Platseebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st uuringus osalejast leiti 60 olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või diabeetilisele retinopaatia sekundaarsete tüsistuste tõttu, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 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+) kaasneva steroidiannusega ≤ 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 uuringus osalejate arv. Kõigist 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 NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega 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

Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 4- kuni 17‑aastastel patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 15,8% (27/171) patsientidest, keda raviti adalimumabiga. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 25,6% (22/86), võrrelduna 5,9%‑ga (5/85), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 2 kuni < 4‑aastastel või üle 4‑aastastel, ent kehakaaluga < 15 kg patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 7% (1/15) patsientidest ning see üks patsient sai kaasnevalt metotreksaati.

Entesiidiga seotud artriidiga patsientidel identifitseeriti adalimumabivastaseid antikehasid 10,9% (5/46) adalimumabiga ravi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud lisaks metotreksaati, oli esinemissagedus 13,6% (3/22), võrreldes 8,3%‑ga (2/24), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Reumatoidartriidi uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12‑kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesksetes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5%‑l (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes tulemusega 0,5% (2/370) platseebo puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%‑ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Psoriaasiga lastel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 5 adalimumabi annusega 0,8 mg/kg monoravi saanud inimesel 38‑st (13%).

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 77 adalimumabiga monoravi saanud inimesel 920‑st (8,4%).

Pikaajaliselt adalimumabi monoteraapiat saavatel psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes osalesid ärajätu‑ ja korduvravi uuringus, oli adalimumabivastaste antikehade määr ravijärgselt (11 isikul 482‑st, 2,3%) sarnane määraga, mida täheldati enne ravi ärajätmist (11 isikul 590‑st, 1,9%).

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega laste seas oli adalimumabivastaste antikehade tekke sagedus 3,3%.

Crohni tõvega patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 7 isikul 269‑st (2,6%).

Mitteinfektsioosse uveiidiga täiskasvanud patsientide seas tuvastati adalimumabivastased antikehad 4,8% (12/249) adalimumabiga ravitud patsientidest.

Kuna immunogeensuse analüüsid on preparaadispetsiifilised, ei saa võrrelda antikehade teket erinevate ravimite puhul.

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 tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: metotreksaadiga ravitud (MTX-ravitud) või metotreksaadiga ravimata (MTX-ravimata). MTX-ravimata patsiendid ei olnud varem üldse saanud ravi metotreksaadiga või see oli lõpetatud vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid jätkasid ravi MSPVA-dega stabiilses annuses ja/või prednisooniga (≤ 0,2 mg/kg/ööpäev või maksimaalselt 10 mg/ööpäev). OL LI faasis manustasid kõik patsiendid 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaan- ja suurimad annused OL LI faasis on toodud tabelis 17.

**Tabel 17**

**Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL LI faasis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vanuserühm | Patsientide hulk algpunktis  n (%) | Väikseim, mediaan ja suurim  annus |
| 4 kuni 7 aastat | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8 kuni 12 aastat | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13 kuni 17 aastat | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Patsiendid, kellel oli laste ACR 30 ravivastus 16 ravinädalal, olid sobivad juhuslikustamiseks topeltpimedasse faasi ning neile manustati adalimumabi 24 mg/m2 kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid olid määratletud kui laste 6-st ACR põhikriteeriumist ≥ 3 halvenemine ≥ 30% algtasemega võrreldes, ≥ 2 aktiivset liigest ja 6-st kriteeriumist mitte rohkem kui 1 paranemine > 30%. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 18**

**Laste ACR 30 vastused JIA uuringus**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rühm** | **MTX** | | **Ilma MTX-ita** | |
| **Faas** |  | |  | |
| OL-LI 16 nädalat |  | |  | |
| Laste ACR 30  vastus (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Efektiivsuse tulemused | | | | |
| Topeltpime 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 |
| Mediaanne aeg  haiguse ägenemiseni | > 32 nädalat | 20 nädalat | > 32 nädalat | 14 nädalat |

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

b p = 0,015.

c p = 0,031.

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

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX’ga või monoteraapiana patsientidel, kellel MTX’i kasutamine ei ole sobiv (vt lõik 4.2).

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivsusega polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse nahaaluse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuringus osalejatest samal ajal 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 aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuringus osalejat ravi 60 või enama nädala jooksul.

*Entesiidiga seotud artriit*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 eluaastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi arvestusega 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetus, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan –50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l 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 vastus ja laste ACR 70 vastus.

*Naastuline psoriaas lastel*

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-1 vähemalt 4-aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Psoriasis Global Assessment*, psoriaasi 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 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) sagedam 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 (metotreksaati).

**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 (579%) |
| 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 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning jälgiti kontrolli kadumist haiguse üle (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 topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9% (15-l uuringus osalejal 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10-l uuringus osalejal 19-st).

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

*Crohni tõbi lastel*

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

Kõik uuringus osalejad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhines nende ravi alguse kehamassil: 160 mg 0. nädalal ja 80 mg 2. nädalal uuringus osalejatel kehamassiga ≥ 40 kg, ja vastavalt 80 mg ja 40 mg uuringus osalejatel kehamassiga < 40 kg.

4. nädalal randomiseeriti uuringus osalejad vahekorras 1:1 saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi, nagu on toodud tabelis 20.

**Tabel 20. Säilitusskeem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patsiendi kehamass** | **Madal annus** | **Standard-annus** |
| < 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 paranemine 26. nädalal, mis oli määratud kui PCDAI skoor ≤ 10.

Kliinilise paranemise ja kliinilise ravivastuse (määratud kui PCDAI skoori vähenemine vähemalt 15 punkti võrra võrreldes algtasemega) määrad on toodud tabelis 21. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 22.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 21**  **Laste CD uuring**  **PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus** | | | |
|  | **Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal**  **N = 93** | **Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal**  **N = 95** | **p-väärtus**\* |
| **26. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Kliiniline ravivastus | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. nädal** |  |  |  |
| Kliiniline paranemine | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Kliiniline ravivastus | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 22**  **Laste CD uuring**  **Laste CD uuring kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine** | | | |
|  | **Standardannus**  **40/20 mg igal teisel nädalal** | **Madal annus**  **20/10 mg igal teisel nädalal** | **p-väärtus1** |
| **Kortikosteroidide katkestamine** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. nädal | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. nädal | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Immunomodulaatorite katkestamine2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. nädal | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Fistulite paranemine3** | **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* madal annus.

2 Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuringus osaleja vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele.

3 Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil.

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi 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-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

*Uveiit lastel*

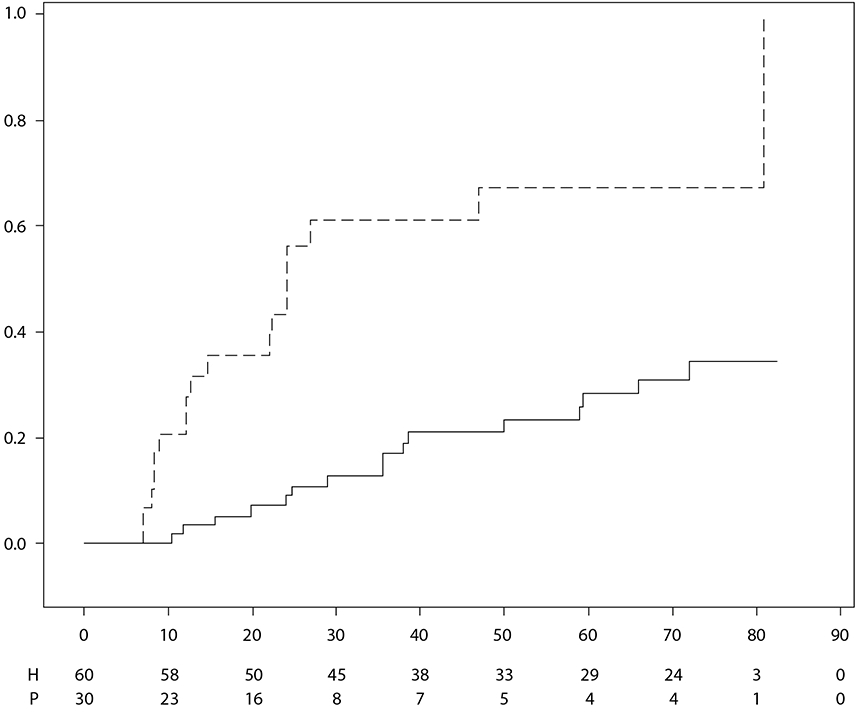
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimemeetodil kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni <18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati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

Esmaseks tulemusnäitajaks 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 logaritmilises astaktestis). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud uuringus osalejatel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, mida kajastab riskitiheduste suhe (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



A

Р

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

**RAVI EBAÕNNESTUMISE TÕENÄOSUS**

**AEG (NÄDALATES)**

Ravi Platseebo Adalimumab

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

* 1. **Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2 kuni < 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m2, olid adalimumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) ja samaaegse metotreksaatravi korral 7,9 ± 5,6 μg/ml (variatsioonikoefitsient 71,2%).

Pärast subkutaanselt manustamist 24 mg/m2 (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastele patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 μg/ml ja samaaegse metotreksaadiga ravi korral 11,8 ± 4,3 μg/ml.

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

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsiooniannus avatud uuringus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0. 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 madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase seerumis oli 15,7±6,6 μg/ml patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 μg/ml patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuringus osalejatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne tase 52. nädalal 9,5±5,6 μg/ml standardannuse rühmas ja 3,5±2,2 μg/ml madala annuse rühmas. Keskmine minimaalne tase püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (±SD) tase 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 süsteemse saadavuse prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilised süsteemse saadavuse andmed küllastusannuse kasutamise kohta lastel vanuses kuni 6 aastat. Eeldatavad süsteemsed saadavused näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse saadavuse algse suurenemiseni.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

JIA (pJIA ja ERA) patsientidelt kogutud kliiniliste uuringuandmete alusel täheldati süsteemse saadavuse ja ravivastuse vahelist seost vereplasmas oleva kontsentratsiooni ja laste ACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiline kontsentratsioon vereplasmas, 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 tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul süsteemse saadavuse seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, 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 40 mg annuse ühekordset 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 (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (Vss) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Mitmelt 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 tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 μg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 μg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või iga nädal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsioon adalimumabi monoteraapia ajal 5 μg/ml, kui 40 mg manustati igal teisel nädalal.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktsiooniperioodil adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0. nädalal, millele järgneb 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 5,5 μg/ml. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0. nädalal, millele järgneb 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 12 μg/ml. Keskmist tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 μg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kellele manustati säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi manustamisel küllastusannusena 80 mg 0. nädalal ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast keskmised tasakaalukontsentratsioonid ligikaudu 8...10 μg/ml.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudel ning simulatsioon näitasid adalimumabi süsteemse saadavuse ja efektiivsuse samaväärsust patsientidel, kellele manustati 80 mg igal teisel nädalal, võrreldes patsientidega, kellele manustati 40 mg iga nädal (k.a reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Eliminatsioon

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega, AAA) sisaldus seerumis oli madalam määratavate antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

* 1. **Prekliinilised ohutusandmed**

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

Embrüo-loote arengutoksilisuse/perinataalse arengu loomkatses ei täheldatud kahjustavat toimet loodetele makaakidel, kellele manustati adalimumabi 0 mg/kg, 30 mg/kg ja 100 mg/kg (9...17 makaaki/rühmas). Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega reproduktsiooni- ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, sest puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivatele neutraliseerivatele antikehadele.

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

Äädikhape

Naatriumatsetaattrihüdraat

Glütsiin

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.

Yuflyma süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 31 päeva. Süstlit peab hoidma valguse eest kaitstult ja hävitada, kui seda ei ole ära kastutatud 31 päeva jooksul.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis.

Süstelahus süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

* 1 süstel (0,2 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakest.

2 süstlit (0,2 ml steriilset lahust), koos 2 alkoholipadjakest.

Kõik ravimvormid või pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

* 1. **Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. **MÜÜGILOA HOIDJA**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

1. **MÜÜGILOA NUMBRID**

Yuflyma 20 mg süstelahus süstis

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. veebruar 2021

1. **TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

**II LISA**

1. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
2. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
3. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
4. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

# HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

# BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

CELLTRION INC.  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu  
22014 Incheon  
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

# 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.

# 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**

Enne Yuflyma turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku ravimiametiga kooskõlastama teabeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas suhtlusvahendid, levitamisviisid ja programmi muud aspektid. Teabeprogramm hõlmab patsiendi teabekaarti.

Patsiendi teabekaart sisaldab olulist ohutusteavet, mida patsient peab teadma enne Yuflyma’ga ravi alustamist ja ravi ajal. See teabekaart peab tooma esile järgmised riskid: rasked infektsioonid, tuberkuloos (TB), pahaloomulised kasvajad, demüeliniseerivad häired (sealhulgas hulgiskleroos [MS], Guillain Barré sündroom [GBS] ja optiline neuriit [ON]) ning BCG haigus pärast BCG elusvaktsiiniga selliste vastsündinute vaktsineerimist, kes olid emakas Yuflyma’le eksponeeritud.

Müügiloa hoidja peab tagama igas liikmesriigis, kus Yuflyma’t turustatakse, kõigile tervishoiutöötajatele, kes hakkavad adalimumabi eeldatavalt välja kirjutama, ning kõigile patsientidele, kes hakkavad eeldatavasti adalimumabi kasutama, juurdepääsu järgmisele teabepaketile või neid sellega varustama.

**Patsiendi teabekaardid (täiskasvanutele ja lastele)** sisaldavad järgmist põhiteavet:

* ravi Yuflyma’ga võib suurendada infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi, vähkkasvajate ja

närvisüsteemi probleemide riski;

* ohutusprobleemide tunnused või sümptomid ning teave, millal pöörduda tervishoiutöötaja poole;
* on oluline, et elusvaktsiine ei kasutataks ning et tervishoiutöötajaid teavitataks, et patsienti ravitakse raseduse ajal;
* juhised ravimi kaubamärgi ja partii numbri registreerimiseks, et tagada jälgitavus;
* adalimumabi väljakirjutaja kontaktandmed.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

# PAKENDI MÄRGISTUS

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **SÜSTLI VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis

*adalimumabum*

|  |
| --- |
| 1. **TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

|  |
| --- |
| 1. **ABIAINED** |

Abiained: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Süstelahus

1 süstel

2 alkoholipadjakest

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

4 süstlit

4 alkoholipadjakest

6 süstlit

6 alkoholipadjakest

1 süstel nõelakaitsega

2 alkoholipadjakest

2 süstlit nõelakaitsega

2 alkoholipadjakest

4 süstlit nõelakaitsega

4 alkoholipadjakest

6 süstlit nõelakaitsega

6 alkoholipadjakest

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

|  |
| --- |
| 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Hoida süstlid välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| 1. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/20/1513/001 1 süstel

EU/1/20/1513/002 2 süstlit

EU/1/20/1513/003 4 süstlit

EU/1/20/1513/004 6 süstlit

EU/1/20/1513/005 1 nõelakattega süstel

EU/1/20/1513/006 2 nõelakattega süstlit

EU/1/20/1513/007 4 nõelakattega süstlit

EU/1/20/1513/008 6 nõelakattega süstlit

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| 1. **KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| 1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Yuflyma 40 mg

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  **SÜSTLI ETIKETT** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE** |

Yuflyma 40 mg süst

*adalimumabum*

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

40 mg/0,4 ml

|  |
| --- |
| 1. **MUUD** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PEN-SÜSTLI VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis

*adalimumabum*

|  |
| --- |
| 1. **TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks 0,4 ml pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

|  |
| --- |
| 1. **ABIAINED** |

Abiained: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| 1. **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

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

|  |
| --- |
| 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

|  |
| --- |
| 1. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/20/1513/009 1 pen-süstel

EU/1/20/1513/010 2 pen-süstlit

EU/1/20/1513/011 4 pen-süstlit

EU/1/20/1513/012 6 pen-süstlit

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| 1. **KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| 1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Yuflyma 40 mg

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  **PEN-SÜSTLI ETIKETT** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE** |

Yuflyma 40 mg süst

*adalimumabum*

Subkutaanne kasutus

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

40 mg/0,4 ml

|  |
| --- |
| 1. **MUUD** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **SÜSTLI VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis

*adalimumabum*

|  |
| --- |
| 1. **TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

|  |
| --- |
| 1. **ABIAINED** |

Abiained: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Süstelahus

1 süstel

2 alkoholipadjakest

1 süstel nõelakaitsega

2 alkoholipadjakest

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

|  |
| --- |
| 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| 1. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/20/1513/013 1 süstel

EU/1/20/1513/014 1 nõelakattega süstel

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| 1. **KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| 1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Yuflyma 80 mg

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  **SÜSTLI ETIKETT** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE** |

Yuflyma 80 mg süst

*adalimumabum*

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

80 mg/0,8 ml

|  |
| --- |
| 1. **MUUD** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **PENSÜSTLI VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis

*adalimumabum*

|  |
| --- |
| 1. **TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks 0,8 ml pen-süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

|  |
| --- |
| 1. **ABIAINED** |

Abiained: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Süstelahus

1 pen-süstel

2 alkoholipadjakest

3 pensüstlit

4 alkoholipadjakest

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

|  |
| --- |
| 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Hoida pen-süstlid välispakendis valguse eest kaitstult.

|  |
| --- |
| 1. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/20/1513/015 1 pen-süstel

EU/1/20/1513/016 3 pen-süstlit

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| 1. **KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| 1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Yuflyma 80 mg

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  **PENSÜSTLI ETIKETT** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE** |

Yuflyma 80 mg süst

*adalimumabum*

Subkutaanne kasutus

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

80 mg/0,8 ml

|  |
| --- |
| 1. **MUUD** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **SÜSTLI VÄLISPAKEND** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis

*adalimumabum*

|  |
| --- |
| 1. **TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks 0,2 ml süstel sisaldab 20 mg adalimumabi.

|  |
| --- |
| 1. **ABIAINED** |

Abiained: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Süstelahus

1 süstel

2 alkoholipadjakest

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

|  |
| --- |
| 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblik kuni:

|  |
| --- |
| 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| 1. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

|  |
| --- |
| 1. **MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/20/1513/017 2 süstlit

EU/1/20/1315/018 1 süstel

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| 1. **KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| 1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Yuflyma 20 mg

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  **SÜSTLI ETIKETT** |

|  |
| --- |
| 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE** |

Yuflyma 20 mg süst

*adalimumabum*

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| 1. **KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

20 mg/0,2 ml

|  |
| --- |
| 1. **MUUD** |

# PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis**

adalimumab

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile ka **patsiendi teabekaardi**, millel on teile olulist ohutusteavet, millest te peate olema teadlik enne Yuflyma’ga ravi algust ja ravi ajal. Hoidke seda **patsiendi teabekaarti** ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Yuflyma süsti käepärast.
* 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 Yuflyma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist
3. Kuidas Yuflyma’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuflyma’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised
8. **Mis ravim on Yuflyma ja milleks seda kasutatakse**

Yuflyma sisaldab toimeainena adalimumabi – ravimit, mis mõjutab teie keha immuunsust (kaitsevõimet).

Yuflyma’t kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks.

* reumatoidartriit;
* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
* entesiidiga seotud artriit;
* anküloseeriv spondüliit;
* radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
* psoriaatiline artriit;
* naastuline psoriaas;
* mädane hidradeniit;
* Crohni tõbi;
* haavandiline koliit;
* mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Yuflyma toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkidega.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumornekroosifaktoriks (TNFα), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFα-ga vähendab Yuflyma nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

**Reumatoidartriit**

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Yuflyma’t võib kasutada ka raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Yuflyma võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit**

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates vanusest 2 aastat. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Entesiidiga seotud artriit**

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates vanusest 6 aastat. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit**

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Yuflyma’t kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Psoriaatiline artriit**

Psoriaatiline artriit on tavaliselt psoriaasiga seotud liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Yuflyma võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Naastuline psoriaas**

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni rasket kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja
  + raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

**Mädane hidradeniit**

Mädane hidradeniit (vahel ka *acne inversa*) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu [rindade alune,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske mädast hidradeniiti täiskasvanutel ja
  + mõõdukat kuni raske mädast hidradeniiti noorukitel vanuses 12...17 aastat.

Yuflyma võib vähendada haigusest põhjustatud kühmude ja abstsesside hulka ning haigusega sageli kaasnevat valu. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Crohni tõbi**

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus. Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel, ja
  + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni17-aastatastel lastel ja noorukitel.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
  + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Mitteinfektsioosne soonkestapõletik**

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus teatavates silmapiirkondades. Yuflyma’t kasutatakse

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Yuflyma toimel põletik väheneb.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

1. **Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist**

**Yuflyma’t ei tohi kasutada:**

* + kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui te põete rasket aktiivset tuberkuloosi või muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Yuflyma kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Yuflyma’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil on infektsioon, sealhulgas pikaajaline infektsioon või infektsioon teatavas kehapiirkonnas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Yuflyma kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
  + Ravi ajal Yuflyma’ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja hõlmata järgmist:
  + tuberkuloos;
  + viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid;
  + raske vereinfektsioon (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Yuflyma kasutamise ajutiselt katkestada.

* + Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidomükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
  + Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Yuflyma’ga ravimise ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Yuflyma’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

* + On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, ärge kasutage Yuflyma’t.
  + Kuna Yuflyma’ga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Yuflyma manustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
  + 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, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

* + Teavitage oma arsti, 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 teid HBV suhtes testima. Yuflyma võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel.
  + Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaraviprotseduur

* + Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Yuflyma’t. Teie arst võib soovitada Yuflyma manustamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat isoleerivat kihti, näiteks *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Yuflyma’t kasutada või ravi Yuflyma’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Yuflyma kasutamise ajal manustada.
  + Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
  + On soovitatav, et enne Yuflyma’ga ravi alustamist teostatakse lastel võimaluse korral kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised.
  + Kui te kasutasite raseduse ajal Yuflyma’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Yuflyma’ga, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Yuflyma’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate saama ravi Yuflyma’ga.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Teie arst võib otsustada teie ravi lõpetada. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või veritsusi või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Vähkkasvaja

* + Yuflyma’ga või teiste TNF-blokaatoritega ravitavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel on väga harva olnud teatud liike vähkkasvajaid.
  + Tõsisema reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks.
  + Kui te saate ravi Yuflyma’ga, võib lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekke risk suureneda. Harvadel juhtudel on Yuflyma’ga ravitud patsiendil aeg-ajalt leitud halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6- merkaptopuriiniga.
  + Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Yuflyma’ga.
  + Yuflyma kasutavatel patsientidel on täheldatud mitte-melanoom nahakasvajate juhtumeid.
  + Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK, spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Ravi Yuflyma’ga võib harva põhjustada luupuselaadset sündroomi. Kui teil tekivad sümptomitena püsiv seletamatu lööve, palavik, liigesevalu või väsimus, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

* + Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne kui alustate Yuflyma kasutamist.

**Muud ravimid ja Yuflyma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Yuflyma’t ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

* + anakinra;
  + abatatsept.

Yuflyma’t võib võtta koos järgmisega:

* + metotreksaat;
  + teatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid);
  + steroidid või valuvaigistid, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

* + Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Yuflyma viimast manustamist.
  + Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise osas nõu oma arstiga.
  + Yuflyma’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
  + Rasedusuuringu alusel sünnidefektide risk ei suurenenud, kui ema sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t võib kasutada imetamise ajal.
  + Kui te saate raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
  + On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie ravist Yuflyma’ga raseduse ajal. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Yuflyma võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinatega töötamise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

**Yuflyma sisaldab naatriumi**

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

1. **Kuidas Yuflyma’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Järgnevas tabelis on toodud Yuflyma soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Yuflyma.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või**  **radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Reumatoidartriidi puhul jätkatakse metotreksaadi võtmist koos Yuflyma’ga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Yuflyma’t manustada üksikravimina.  Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa metotreksaati koos Yuflyma’ga, võib teie arst teile määrata Yuflyma 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud  alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiidiga seotud artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud  alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Naastuline psoriaas** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast esimest annust. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus, teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem.  Pärast seda on tavapärane annus 40 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mädane hidradeniit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 160 mg (neli 40  mg süstet ööpäevas või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ööpäevas) kaks nädalat hiljem. Pärast kahte nädalat jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on määranud. | Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |
| Noorukid vanuses 12...17  aastat kaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal hiljem. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus annusele Yuflyma 40 mg igal teisel nädalal, võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.  Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohni tõbi** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 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 (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavandiline koliit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg | Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem | Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval).  Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mitteinfektsioosne soonkestapõletik** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. | Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist.  Yuflyma’t võib kasutada ka üksikravimina. |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst võib teile määrata  algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 40 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Yuflyma’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Yuflyma süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Yuflyma’t rohkem kui ette nähtud**

Kui te süstite Yuflyma’t kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui unustate Yuflyma’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Yuflyma järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus nagu algselt kavandatud päeval, kui te pole annust unustanud.

**Kui te lõpetate Yuflyma kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Yuflyma kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Yuflyma süsti.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti:**

* tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik**:

* infektsiooninähud, nagu palavik, halb enesetunne, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
* nõrkus või väsimus;
* köha;
* „sipelgate jooksmise tunne“;
* tuimus;
* kahelinägemine
* käte või jalgade nõrkus;
* kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Yuflyma kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus ja sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu;
* kõhuvalu;
* iiveldus ja oksendamine;
* lööve;
* lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
* soole infektsioonid (nt 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);
* dehüdratsioon;
* meeleolu muutused (sh depressioon);
* ärevus;
* unehäired;
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
* migreen;
* närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
* nägemishäired;
* silmapõletik;
* silmalau põletik ja silmade turse;
* vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
* südamepekslemise tunne;
* kõrge vererõhk;
* õhetus;
* hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
* köha;
* astma;
* õhupuuduse tunne;
* seedetrakti verejooks;
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
* maohappe reflukshaigus;
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
* sügelus;
* sügelev lööve;
* verevalumid;
* nahapõletik (nagu ekseem);
* sõrme- ja varbaküünte murdumine;
* suurenenud higistamine;
* juuste väljalangemine;
* psoriaasi uus puhang või halvenemine;
* lihasspasmid;
* veri uriinis;
* neeruprobleemid;
* valu rindkeres;
* turse (paistetus);
* palavik;
* trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsemise või verevalumite tekkimise riski (trombotsütopeenia);
* aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

* oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
* silmainfektsioonid;
* bakteriaalsed infektsioonid;
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
* vähkkasvaja;
* lümfisüsteemi vähk;
* melanoom;
* immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
* vaskuliit (veresoonte põletik);
* treemor (värisemine);
* neuropaatia (närvikahjustus);
* insult;
* kuulmislangus, sumin kõrvus;
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
* südamerabandus;
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
* kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
* kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
* raskused neelamisel;
* näo turse (paistetus);
* sapipõie põletik, kivid sapipõies;
* rasvmaks;
* öine higistamine;
* armistumine;
* ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
* süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
* unehäired;
* impotentsus;
* põletikud.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
* hulgiskleroos;
* närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise;
* kopsufibroos (kopsu sidekoestumine);
* soolemulgustus (sooleperforatsioon);
* hepatiit;
* B-hepatiidi reaktiveerumine;
* autoimmuunnhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
* Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
* allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
* luupuselaadne sündroom;
* angioödeem (piirdunud nahaturse);
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
* Kaposi sarkoom, haruldane vähk, mis on seotud inimese herpese viiruse 8 nakatumisega. Kaposi sarkoom ilmneb kõige sagedamini lillakate nahakahjustusena;
* maksapuudulikkus;
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).
* kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

Mõnedel Yuflyma’ga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede madal tase veres;
* punaliblede madal tase veres;
* tõusnud lipiidide tase veres;
* suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede kõrge tase veres;
* vereliistakute madal tase veres;
* tõusnud kusihappe tase veres;
* ebanormaalne naatriumi tase veres
* madal kaltsiumi tase veres;
* madal fosfaatide tase veres;
* kõrge veresuhkru tase;
* kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
* autoantikehad veres;
* madal kaaliumi tase veres.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

* bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Yuflyma’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel nõelakaitsega välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Yuflyma süstlit nõelakaitsega säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 31 päeva. Hoida valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Yuflyma sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Muud abiained on: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

**Kuidas Yuflyma süstel nõelakaitsega välja näeb ja pakendi sisu**

Yuflyma 40 mg süstelahus süstlis (eeltäidetud süstal) nõelakaitsega on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml-s lahuses.

Yuflyma süstel on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust. Pakend 1 süstliga sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks). 2, 4 ja 6 süstlit sisaldavas pakendis on iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega.

Yuflyma süstel on nõelakaitsega klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust. Pakend 1 nõelakaitse süstliga sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks). 2, 4 ja 6 nõelakaitsega süstlit sisaldavas pakendis on iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Yuflyma on saadaval ainult süstlis ja/või pen-süstlis.

**Müügiloa hoidja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

**Tootja**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel. +49 (0)30 346494150 [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud** .

**Muud teabeallikad**

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

1. **Kasutusjuhised**
   * Alljärgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale naha alla Yuflyma’t, kasutades süstlit. Palun lugege kõigepealt juhised hoolikalt läbi ja seejärel järgige neid samm-sammult.
   * Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
   * **Ärge** püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
   * Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
   * Kasutage iga süstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

**Yuflyma eeltäidetud süstalt**



**Sõrmepidemed**

**Pärast kasutamist**

**Enne kasutamist**

**Kork**

**Nõel**

**Korpus**

**Kolb**

**Ravim**

**Joonis A**

**Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage kork varem kui vahetult enne süstimist. Hoidke Yuflyma’t laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 eeltäidetud süstal.  • Hoidke pakendist eemaldamisel eeltäidetud süstalt korpusest. **Ärge** puudutagekolbi.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - eeltäidetud süstalt;  - alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| Joonis B  **EXP:** KUU AASTA   1. **Kontrollige eeltäidetud süstal**   **a**. Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja õige annus.  **b**. Vaadake süstlit ja veenduge, et sellel puuduvad mõrad või kahjustused.  **c**. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil.    **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui   * + - sellel on mõra või kui see on kahjustunud;     - kui kõlblikkusaeg on möödunud.     - see on kukkunud kõvale pinnale. |
| Joonis C   1. **Kontrollige ravimit**   **a**. Vaadelge ravimit ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakestevaba.   * **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on värvi muutnud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne. |
| Joonis D  **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**   **a**. Jätke eeltäidetud süstalt toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage eeltäidetud süstalt selliste soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või mikrolaineahi. |

|  |
| --- |
| Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**   1. **Valige sobiv süstekoht**   **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber;  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele teie nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud või armkoega. * Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või nahakahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) kaugusel varem kasutatud süstekohast. |
| Joonis F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid hoolikalt. |
| Joonis G   1. **Puhastage süstekohta**   **a**. Puhastage süstekohta alkoholipadjakesega ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  • **Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| Joonis H   1. **Eemaldage kork**   **a**. Eemaldage kork, hoides süstli korpusest ühe käega kinni. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.   * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis  süstima * **Ärge** proovige nõela puudutada. Nii tehes võib   tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki   peale. Visake kork kohe teravate ainete hävitamise  konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne |
| Joonis I  **VÕI**   1. **Sisestage eeltäidetud süstalt süstekohta**     **a.** Näpistage süstekohas ühe käega õrnalt nahavolti.  **b**. Hoides süstlit selle korpusest, sisestage nõel kiiresti „noole heitmise“ laadse liigutusega 45-kraadise nurga all täielikult nahavolti. |
| Joonis J   1. **Süstige**   **a.** Kui nõel on sisestatud, laske näpistatud nahk lahti.  **b.** Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi.  • **Ärge** muutke eeltäidetud süstalt asendit pärast  süstimise algust. |
| 1. **Eemaldage süstel süstekohast ja hoolitsege süstekohaeest.**   **a.** Kui süstel on tühi, eemaldage süstel nahalt sama nurga all, kui see sisestati.  **b.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda vatitupsu või marliga süstekohta mitte hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib tekkida verejooks.    • **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt uuesti.  • **Ärge** proovige nõela puudutada.  • **Ärge** hõõruge süstekohta.  Joonis K |
| 1. **Kõrvaldage eeltäidetud süstalt**   • **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale.  **a.** Visake kasutatud eeltäidetud süstalt spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, apteekri või meditsiiniõe juhistele.  **b.** Võite alkoholipadjakesed ja pakendid visata olmeprügisse.  • Hoidke alati süstel ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner lastele kättesaamatus kohas.  Joonis L |

**Yuflyma eeltäidetud süstalt nõelakaitsega**



**kolb**

**sõrmepidemed**

**vaateaken**

**nõel**

**nõelakaitse**

**kork**

**ravim**

**nõel**

**enne kasutamist**

**pärast kasutamist**

**Joonis A**

**Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage kork varem kui vahetult enne süstimist. Hoidke Yuflyma’t laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 eeltäidetud süstal.  • Hoidke pakendist eemaldamisel süstli korpusest. **Ärge** puudutage kolbi.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - süstel;  - alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| Joonis B  **EXP:** KUU AASTA   1. **Kontrollige eeltäidetud süstalt**   **a.** Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja annus  **b.** Kontrollige eeltäidetud süstalt ja veenduge, et sellel poleks mõrasid ega kahjustusi.  **c.** Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil.  **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui   * + - sellel on mõra või kui see on kahjustunud;     - kui kõlblikkusaeg on möödunud.     - see on kukkunud kõvale pinnale. |
| Joonis C   1. **Kontrollige ravimit**   **a.** Vaadelge ravimit ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakesteta.  .   * **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on  värvunud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab  osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne. |

|  |
| --- |
| Joonis D  **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**     **a.** Jätke eeltäidetud süstalt toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage eeltäidetud süstalt selliste  soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või   mikrolaineahi. |
| Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**   1. **Valige sobiv süstekoht**   **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber;  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele teie nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud, verevalumis või armkoega. * Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või - kahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) varasemast süstekohast eemal. |

|  |
| --- |
| Joonis  F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid põhjalikult. |
| 1. **Puhastage süstekohta**   Joonis G  **a.** Puhastage süstekohta alkoholitampooniga ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  **• Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| Joonis H   1. **Eemaldage kork**   **a**. Eemaldage kork, hoides süstlist ühe käega kinni. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.     * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima * **Ärge** proovige nõela puudutada. Nii tehes võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale. Visake kork kohe teravate ainete hävitamise konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne |
| Joonis I  **VÕI**  **45°**   1. **Sisestage eeltäidetud süstalt süstekohta**     **a.** Näpistage süstekohas ühe käega õrnalt nahavolti.  **b.** Hoides eeltäidetud süstalt selle korpusest, sisestage nõel kiiresti „noole heitmise“ laadse liigutusega 45-kraadise nurga all täielikult nahavolti. |
| Joonis J   1. **Süstige**   **a.** Kui nõel on sisestatud, laske näpistatud nahk lahti.  **b.** Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi.  • **Ärge** muutke süstli asendit pärast süstimise algust. |
| Joonis K   1. **Eemaldage eeltäidetud süstalt süstekohast ja**  **hoolitsege süstekoha eest**   **a.** Kui eeltäidetud süstalt on tühi, võtke aeglaselt oma pöial kolvilt ära, kuni nõel on täiesti nõelakattega kaetud.  **b.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda õrnalt vatitupsu või marliga, süstekohta mitte hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib esineda verejooksu.  • **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt uuesti.  **• Ärge** hõõruge süstekohta. |
| Joonis L   1. **Kõrvaldage eeltäidetud süstalt**   **a.** Visake kasutatud süstel spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.  **b.** alkoholipadjakese ja pakendi võib visata olmeprügisse.   * Hoidke alati eeltäidetud süstalt ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. |

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis**

adalimumab

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile ka **patsiendi teabekaardi**, millel on teile olulist ohutusteavet, millest te peate olema teadlik enne Yuflyma’ga ravi algust ja ravi ajal. Hoidke seda **patsiendi teabekaarti** ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Yuflyma süsti käepärast.
* 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 Yuflyma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist
3. Kuidas Yuflyma’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuflyma’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised
8. **Mis ravim on Yuflyma ja milleks seda kasutatakse**

Yuflyma sisaldab toimeainena adalimumabi – ravimit, mis mõjutab teie keha immuunsust (kaitsevõimet).

Yuflyma’t kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

* reumatoidartriit;
* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
* entesiidiga seotud artriit;
* anküloseeriv spondüliit;
* radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
* psoriaatiline artriit;
* naastuline psoriaas;
* mädane hidradeniit;
* Crohni tõbi;
* haavandiline koliit;
* mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Yuflyma toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkidega.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumornekroosifaktoriks (TNFα), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFα-ga vähendab Yuflyma nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

**Reumatoidartriit**

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Yuflyma’t võib kasutada ka raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Yuflyma võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit**

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates vanusest 2 aastat. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Entesiidiga seotud artriit**

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates vanusest 6 aastat. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit**

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Yuflyma’t kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Psoriaatiline artriit**

Psoriaatiline artriit on tavaliselt psoriaasiga seotud liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Yuflyma võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Naastuline psoriaas**

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni rasket kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja
  + raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

**Mädane hidradeniit**

Mädane hidradeniit (vahel ka *acne inversa*) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu [rindade alune,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja
  + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks 12 kuni 17 aasta vanustel noorukitel.

Yuflyma võib vähendada haigusest põhjustatud kühmude ja abstsesside hulka ning haigusega sageli kaasnevat valu. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Crohni tõbi**

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus. Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel, ja
  + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni17-aastatastel lastel ja noorukitel.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
  + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Mitteinfektsioosne soonkestapõletik**

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus teatavates silmapiirkondades. Yuflyma’t kasutatakse

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Yuflyma toimel põletik väheneb.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

1. **Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist**

**Yuflyma’t ei tohi kasutada:**

* + kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui te põete rasket aktiivset tuberkuloosi või muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Yuflyma kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Yuflyma’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil on infektsioon, sealhulgas pikaajaline infektsioon või infektsioon teatavas kehapiirkonnas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Yuflyma kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
  + Ravi ajal Yuflyma’ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja hõlmata järgmist:
  + tuberkuloos;
  + viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid;
  + raske vereinfektsioon (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Yuflyma kasutamise ajutiselt katkestada.

* + Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidomükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
  + Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Yuflyma’ga ravimise ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Yuflyma’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

* + On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, ärge kasutage Yuflyma’t.
  + Kuna Yuflyma’ga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Yuflyma manustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
  + 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, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Hepatiit B

* + Teavitage oma arsti, 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 teid HBV suhtes testima. Yuflyma võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel.
  + Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaraviprotseduur

* + Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Yuflyma’t. Teie arst võib soovitada Yuflyma manustamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat isoleerivat kihti, näiteks *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Yuflyma’t kasutada või ravi Yuflyma’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Yuflyma kasutamise ajal manustada.
  + Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
  + On soovitatav, et enne Yuflyma’ga ravi alustamist teostatakse lastel võimaluse korral kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised.
  + Kui te kasutasite raseduse ajal Yuflyma’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Yuflyma’ga, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Yuflyma’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate saama ravi Yuflyma’ga.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Teie arst võib otsustada teie ravi lõpetada. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või veritsusi või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Vähkkasvaja

* + Yuflyma’ga või teiste TNF-blokaatoritega ravitavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel on väga harva olnud teatud liike vähkkasvajaid.
  + Tõsisema reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks.
  + Kui te saate ravi Yuflyma’ga, võib lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekke risk suureneda. Harvadel juhtudel on Yuflyma’ga ravitud patsiendil aeg-ajalt leitud halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6- merkaptopuriiniga.
  + Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Yuflyma’ga.
  + Yuflyma kasutavatel patsientidel on täheldatud mitte-melanoom nahakasvajate juhtumeid.
  + Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK, spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Ravi Yuflyma’ga võib harva põhjustada luupuselaadset sündroomi. Kui teil tekivad sümptomitena püsiv seletamatu lööve, palavik, liigesevalu või väsimus, võtke ühendust oma arstiga.

**Lapsed ja noorukid**

* + Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne kui alustate Yuflyma kasutamist.

**Muud ravimid ja Yuflyma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Tõsiste infektsioonide suurenenud riski tõttu ei tohi Yuflyma’t manustada koos ravimitega,

mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

* + anakinra;
  + abatatsept.

Yuflyma’t võib võtta koos järgmisega:

* + metotreksaat;
  + teatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid);
  + steroidid või valuvaigistid, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

* + Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Yuflyma viimast manustamist.
  + Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise osas nõu oma arstiga.
  + Yuflyma’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
  + Rasedusuuringu alusel sünnidefektide risk ei suurenenud, kui ema sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t võib kasutada imetamise ajal.
  + Kui te saate raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
  + On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie ravist Yuflyma’ga raseduse ajal. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Yuflyma võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinatega töötamise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

**Yuflyma sisaldab naatriumi**

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

1. **Kuidas Yuflyma’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Järgnevas tabelis on toodud Yuflyma soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Yuflyma.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või**  **radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Reumatoidartriidi puhul  jätkatakse metotreksaadi võtmist koos Yuflyma’ga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Yuflyma’t manustada üksikravimina.  Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa metotreksaati koos Yuflyma’ga, võib teie arst teile määrata Yuflyma 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiidiga seotud artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest keha kaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Naastuline psoriaas** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast esimest annust. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus, teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem.  Pärast seda on tavapärane annus 40 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mädane hidradeniit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 160 mg (neli 40  mg süstet ööpäevas või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ööpäevas) kaks nädalat hiljem. Pärast kahte nädalat jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on määranud. | Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |
| Noorukid vanuses 12...17  aastat kaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal hiljem. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus annusele Yuflyma 40 mg igal teisel nädalal, võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.  Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohni tõbi** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg | Esimene annus 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 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 (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavandiline koliit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg | Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem | Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval).  Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mitteinfektsioosne soonkestapõletik** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ööpäevas), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. | Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist.  Yuflyma’t võib kasutada ka üksikravimina. |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst võib teile määrata  algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 40 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Yuflyma’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Yuflyma süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Yuflyma’t rohkem kui ette nähtud**

Kui te süstite Yuflyma’t kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui unustate Yuflyma’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Yuflyma järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus nagu algselt kavandatud päeval, kui te pole annust unustanud.

**Kui te lõpetate Yuflyma kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Yuflyma kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Yuflyma süsti.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti:**

* tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik:**

* infektsiooninähud, nagu palavik, halb enesetunne, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
* nõrkus või väsimus;
* köha;
* „sipelgate jooksmise tunne“;
* tuimus;
* kahelinägemine;
* käte või jalgade nõrkus;
* kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Yuflyma kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus ja sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu;
* kõhuvalu;
* iiveldus ja oksendamine;
* lööve;
* lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
* soole infektsioonid (nt 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);
* dehüdratsioon;
* meeleolu muutused (sh depressioon);
* ärevus;
* unehäired;
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
* migreen;
* närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
* nägemishäired;
* silmapõletik;
* silmalau põletik ja silmade turse;
* vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
* südamepekslemise tunne;
* kõrge vererõhk;
* õhetus;
* hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
* köha;
* astma;
* õhupuuduse tunne;
* seedetrakti verejooks;
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
* maohappe reflukshaigus;
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
* sügelus;
* sügelev lööve;
* verevalumid;
* nahapõletik (nagu ekseem);
* sõrme- ja varbaküünte murdumine;
* suurenenud higistamine;
* juuste väljalangemine;
* psoriaasi uus puhang või halvenemine;
* lihasspasmid;
* veri uriinis;
* neeruprobleemid;
* valu rindkeres;
* turse (paistetus);
* palavik;
* trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsemise või verevalumite tekkimise riski (trombotsütopeenia);
* aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

* oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
* silmainfektsioonid;
* bakteriaalsed infektsioonid;
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
* vähkkasvaja;
* lümfisüsteemi vähk;
* melanoom;
* immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
* vaskuliit (veresoonte põletik);
* treemor (värisemine);
* neuropaatia (närvikahjustus);
* insult;
* kuulmislangus, sumin kõrvus;
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
* südamerabandus;
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
* kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
* kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
* raskused neelamisel;
* näo turse (paistetus);
* sapipõie põletik, kivid sapipõies;
* rasvmaks;
* öine higistamine;
* armistumine;
* ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
* süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
* unehäired;
* impotentsus;
* põletikud.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
* hulgiskleroos;
* närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise;
* kopsufibroos (kopsu sidekoestumine);
* soolemulgustus (sooleperforatsioon);
* hepatiit;
* B-hepatiidi reaktiveerumine;
* autoimmuunnhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
* Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
* allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
* luupuselaadne sündroom;
* angioödeem (piirdunud nahaturse);
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
* Kaposi sarkoom, haruldane vähk, mis on seotud inimese herpese viiruse 8 nakatumisega. Kaposi sarkoom ilmneb kõige sagedamini lillakate nahakahjustusena;
* maksapuudulikkus;
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).
* kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

Mõnedel Yuflyma’ga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede madal tase veres;
* punaliblede madal tase veres;
* tõusnud lipiidide tase veres;
* suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede kõrge tase veres;
* vereliistakute madal tase veres;
* tõusnud kusihappe tase veres;
* ebanormaalne naatriumi tase veres;
* madal kaltsiumi tase veres;
* madal fosfaatide tase veres;
* kõrge veresuhkru tase;
* kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
* autoantikehad veres;
* madal kaaliumi tase veres.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

* bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Yuflyma’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Yuflyma pensüstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 31 päeva. Hoida valguse eest kaitstult. Kui pensüstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pensüstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Yuflyma sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Muud abiained on: äädikhape, naatriumatsetaat trihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

**Kuidas Yuflyma pensüstel välja näeb ja pakendi sisu**

Yuflyma 40 mg süstelahus pen-süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml-s lahuses.

Yuflyma pensüstel on ühekordselt kasutatav utiliseeritav nõelaga süstimissüsteem, millel on automaatsed funktsioonid. Pensüstli kummalgi küljel on aknake, läbi mille te võite näha pen-süstlis olevat Yuflyma lahust.

Yuflyma pen-süstel on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2, 4 ja 6 pen-süstlit. Pakend 1 pen-süstliga sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks). 2, 4 ja 6 pen-süstlit sisaldavas pakendis on iga pen-süstel koos 1 alkoholipadjakega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Yuflyma on saadaval ainult süstlis ja/või pen-süstlis.

**Müügiloa hoidja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

**Tootja**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 35352989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [Contact\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com) |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

1. **Kasutusjuhised**
   * Alljärgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale naha alla Yuflyma’t, kasutades pensüstlit. Palun lugege kõigepealt juhised hoolikalt läbi ja seejärel järgige neid samm-sammult.
   * Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
   * **Ärge püüdke** ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
   * Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
   * Kasutage iga pensüstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

**Yuflyma pensüstel**

****

Kork

**Pärast kasutamist**

**Enne kasutamist**

Ravim

Kolvivars

Nõelakaitse

Aken

Korpus

Joonis A

**Ärge kasutage pensüstlit, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima. Hoidke Yuflyma’t lastele kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 pensüstel.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - pensüstel;  - 1 alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| Joonis B  **EXP:** KUU AASTA   1. **Kontrollige pensüstlit**   **a.** Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja õige annus.  **b.** Kontrollige pensüstlit ja veenduge, et sellel pole mõrasid ega kahjustusi.  **c.** Kontrollige kõlblikkusaega pensüstli etiketil.    **Ärge kasutage pensüstlit, kui**   * sellel on mõra või kui see on kahjustunud; * kui kõlblikkusaeg on möödunud. * see on kukkunud kõvale pinnale. |
| Joonis C   1. **Kontrollige ravimit.**   **a.** Vaadake läbi akna ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakesteta.   * Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on värvunud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne. |
| Joonis D  **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**     **a.** Jätke pensüstel toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage pensüstlit selliste soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või mikrolaineahi. |
| 1. **Valige sobiv süstekoht**   Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**  **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber.  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud või armkoega. * Kui teil on psoriaas, ärge süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või -kahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) kaugusel sellest süstekohast,kuhu te enne süstisite. |
| Joonis F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid hoolikalt. |
| 1. **Puhastage süstekohta**   Joonis G  **a.** Puhastage süstekohta alkoholitampooniga ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  **• Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| Joonis H  **Nõelakaitse**   1. **Eemaldage kork**   **a.** Hoidke ühe käega kinni pensüstli süstlakorpusest koos sellel oleva korgiga. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.   * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima. * **Ärge** proovige nõela ega nõelakaitset puudutada. Sedasi toimides võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange pensüstlile uuesti korki peale. Visake kork   kohe teravate jäätmete konteinerisse.   * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne |
| Joonis I  **VÕI**   1. **Asetage pensüstel süstekohale.**   **a.** Hoidke pensüstlit nii, et te näeksite akent.  **b.** Asetage pensüstel ilma nahka pigistamata või venitamata süstekohale 90-kraadise nurga all. |
| Joonis J  **Seejärel lugege aeglaselt viieni**  **1. klõps**  **2. klõps**   1. **Süstige**   **a.** Suruge pensüstel **tugevalt** vastu nahka. Süstimise alustamisel kuulete te esimest valju klõpsatust ja kolvivars hakkab aknasse ilmuma.    **b.** Suruge endiselt pensüstel tugevalt vastu nahka ja oodake, kuni kostub teine vali klõpsatus.  **c.** Kui olete teise valju klõpsatuse ära kuulnud, suruge endiselt pensüstlit tugevalt vastu nahka ja lugege aeglaselt viieni, et olla kindel, et süstisite täisannuse.   * **Ärge** muutke pensüstli asukohta pärast süstimise algust. |
| Joonis K   1. **Eemaldage pensüstel süstekohast ja hoolitsege**   **süstekoha eest**  **a.** Kontrollige pensüstlit ja veenduge, et sinine kolvivars halli otsaga ilmub täielikult aknasse.    **b.** Eemaldage pensüstel nahalt.  • Pärast pensüstli eemaldamist süstekohast liigub kate automaatselt nõelale. **Ärge** pange pensüstlile uuesti korki peale.  • Kui aken pole täielikult siniseks muutunud või kui ravimit veel süstitakse, tähendab see, et te pole kogu annust saanud. Helistage kohe oma tervishoiuteenuse osutajale.  Joonis L  **Nõela-kaitse**  **c.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda õrnalt vatitupsu või marliga, mitte kohta hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib tekkida verejooks.  **• Ärge** taaskasutage pensüstlit.  **• Ärge** hõõruge süstekohta. |
| Joonis M   1. **Kõrvaldage pensüstel**   **a.** Visake kasutatud pensüstel spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.  **b.** Võite alkoholipadjakese ja pakendi visata olmeprügisse.  • Hoidke alati pensüstel ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. |

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis**

adalimumab

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile ka **patsiendi teabekaardi**, millel on teile olulist ohutusteavet, millest te peate olema teadlik enne Yuflyma’ga ravi algust ja ravi ajal. Hoidke seda **patsiendi teabekaarti** ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Yuflyma süsti käepärast.
* 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 Yuflyma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist
3. Kuidas Yuflyma’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuflyma’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised
8. **Mis ravim on Yuflyma ja milleks seda kasutatakse**

Yuflyma sisaldab toimeainena adalimumabi – ravimit, mis mõjutab teie keha immuunsust (kaitsevõimet).

Yuflyma’t kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

* reumatoidartriit;
* naastuline psoriaas;
* mädane hidradeniit;
* Crohni tõbi;
* haavandiline koliit;
* mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Yuflyma toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkidega.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumornekroosifaktoriks (TNFα), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFα-ga vähendab Yuflyma nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

**Reumatoidartriit**

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Yuflyma’t võib kasutada ka raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Yuflyma võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Naastuline psoriaas**

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik.

Yuflyma’t kasutatakse mõõdukat kuni rasket kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

**Mädane hidradeniit**

Mädane hidradeniit (vahel ka *acne inversa*) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu [rindade alune,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja
  + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks 12 kuni 17 aasta vanustel noorukitel.

Yuflyma võib vähendada haigusest põhjustatud kühmude ja abstsesside hulka ning haigusega sageli kaasnevat valu. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Crohni tõbi**

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus. Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel, ja
  + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni17-aastatastel lastel ja noorukitel.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
  + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Mitteinfektsioosne soonkestapõletik**

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus teatavates silmapiirkondades. Yuflyma’t kasutatakse

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Yuflyma toimel põletik väheneb.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

1. **Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist**

**Yuflyma’t ei tohi kasutada:**

* + kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui te põete rasket aktiivset tuberkuloosi või muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Yuflyma kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Yuflyma’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil on infektsioon, sealhulgas pikaajaline infektsioon või infektsioon teatavas kehapiirkonnas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Yuflyma kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
  + Ravi ajal Yuflyma’ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja hõlmata järgmist:
  + tuberkuloos;
  + viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid;
  + raske vereinfektsioon (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Yuflyma kasutamise ajutiselt katkestada.

* + Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidomükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
  + Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Yuflyma’ga ravimise ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Yuflyma’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

* + On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, ärge kasutage Yuflyma’t.
  + Kuna Yuflyma’ga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Yuflyma manustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
  + 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, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

* + Teavitage oma arsti, 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 teid HBV suhtes testima. Yuflyma võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel.
  + Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaraviprotseduur

* + Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Yuflyma’t. Teie arst võib soovitada Yuflyma manustamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat isoleerivat kihti, näiteks *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Yuflyma’t kasutada või ravi Yuflyma’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Yuflyma kasutamise ajal manustada.
  + Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
  + On soovitatav, et enne Yuflyma’ga ravi alustamist teostatakse lastel võimaluse korral kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised.
  + Kui te kasutasite raseduse ajal Yuflyma’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Yuflyma’ga, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Yuflyma’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate saama ravi Yuflyma’ga.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Teie arst võib otsustada teie ravi lõpetada. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või veritsusi või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Vähkkasvaja

* + Yuflyma’ga või teiste TNF-blokaatoritega ravitavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel on väga harva olnud teatud liike vähkkasvajaid.
  + Tõsisema reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks.
  + Kui te saate ravi Yuflyma’ga, võib lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekke risk suureneda. Harvadel juhtudel on Yuflyma’ga ravitud patsiendil aeg-ajalt leitud halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6- merkaptopuriiniga.
  + Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Yuflyma’ga.
  + Yuflyma kasutavatel patsientidel on täheldatud mitte-melanoom nahakasvajate juhtumeid.
  + Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK, spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Ravi Yuflyma’ga võib harva põhjustada luupuselaadset sündroomi. Kui teil tekivad sümptomitena püsiv seletamatu lööve, palavik, liigesevalu või väsimus, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

* + Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne kui alustate Yuflyma kasutamist.

**Muud ravimid ja Yuflyma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Yuflyma’t ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

* + anakinra;
  + abatatsept.

Yuflyma’t võib võtta koos järgmisega:

* + metotreksaat;
  + teatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid);
  + steroidid või valuvaigistid, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

* + Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Yuflyma viimast manustamist.
  + Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise osas nõu oma arstiga.
  + Yuflyma’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
  + Rasedusuuringu alusel sünnidefektide risk ei suurenenud, kui ema sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t võib kasutada imetamise ajal.
  + Kui te saate raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
  + On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie ravist Yuflyma’ga raseduse ajal. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Yuflyma võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinatega töötamise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

**Yuflyma sisaldab naatriumi**

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

1. **Kuidas Yuflyma’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Järgnevas tabelis on toodud Yuflyma soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Yuflyma.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoid artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Reumatoidartriidi puhul jätkatakse metotreksaadi võtmist koos Yuflyma’ga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Yuflyma’t manustada üksikravimina.  Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa metotreksaati koos Yuflyma’ga, võib teie arst teile määrata Yuflyma 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Naastuline psoriaas** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast esimest annust. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus, teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mädane hidradeniit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 160 mg (kaks 80  mg süstet ööpäevas või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (üks 80 mg süstet ööpäevas) kaks nädalat hiljem. Pärast kahte nädalat jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on määranud. | Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |
| Noorukid vanuses 12...17  aastat kaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal hiljem. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus annusele Yuflyma 40 mg igal teisel nädalal, võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.  Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohni tõbi** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 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 (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavandiline koliit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg | Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem | Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval).  Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mitteinfektsioosne soonkestapõletik** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. | Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist.  Yuflyma’t võib kasutada ka üksikravimina. |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst võib teile määrata  algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 40 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Yuflyma’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Yuflyma süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuheised“.**

**Kui te kasutate Yuflyma’t rohkem kui ette nähtud**

Kui te süstite Yuflyma’t kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui unustate Yuflyma’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Yuflyma järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus nagu algselt kavandatud päeval, kui te pole annust unustanud.

**Kui te lõpetate Yuflyma kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Yuflyma kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Yuflyma süsti.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti:**

* tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik**:

* infektsiooninähud, nagu palavik, halb enesetunne, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
* nõrkus või väsimus;
* köha;
* „sipelgate jooksmise tunne“;
* tuimus;
* kahelinägemine
* käte või jalgade nõrkus;
* kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Yuflyma kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus ja sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu;
* kõhuvalu;
* iiveldus ja oksendamine;
* lööve;
* lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
* soole infektsioonid (nt 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);
* dehüdratsioon;
* meeleolu muutused (sh depressioon);
* ärevus;
* unehäired;
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
* migreen;
* närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
* nägemishäired;
* silmapõletik;
* silmalau põletik ja silmade turse;
* vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
* südamepekslemise tunne;
* kõrge vererõhk;
* õhetus;
* hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
* köha;
* astma;
* õhupuuduse tunne;
* seedetrakti verejooks;
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
* maohappe reflukshaigus;
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
* sügelus;
* sügelev lööve;
* verevalumid;
* nahapõletik (nagu ekseem);
* sõrme- ja varbaküünte murdumine;
* suurenenud higistamine;
* juuste väljalangemine;
* psoriaasi uus puhang või halvenemine;
* lihasspasmid;
* veri uriinis;
* neeruprobleemid;
* valu rindkeres;
* turse (paistetus);
* palavik;
* trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsemise või verevalumite tekkimise riski (trombotsütopeenia);
* aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

* oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
* silmainfektsioonid;
* bakteriaalsed infektsioonid;
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
* vähkkasvaja;
* lümfisüsteemi vähk;
* melanoom;
* immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
* vaskuliit (veresoonte põletik);
* treemor (värisemine);
* neuropaatia (närvikahjustus);
* insult;
* kuulmislangus, sumin kõrvus;
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
* südamerabandus;
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
* kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
* kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
* raskused neelamisel;
* näo turse (paistetus);
* sapipõie põletik, kivid sapipõies;
* rasvmaks;
* öine higistamine;
* armistumine;
* ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
* süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
* unehäired;
* impotentsus;
* põletikud.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
* hulgiskleroos;
* närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise;
* kopsufibroos (kopsu sidekoestumine);
* soolemulgustus (sooleperforatsioon);
* hepatiit;
* B-hepatiidi reaktiveerumine;
* autoimmuunnhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
* Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
* allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
* luupuselaadne sündroom;
* angioödeem (piirdunud nahaturse);
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
* Kaposi sarkoom, haruldane vähk, mis on seotud inimese herpese viiruse 8 nakatumisega. Kaposi sarkoom ilmneb kõige sagedamini lillakate nahakahjustusena;
* maksapuudulikkus;
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).
* kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

Mõnedel Yuflyma’ga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede madal tase veres;
* punaliblede madal tase veres;
* tõusnud lipiidide tase veres;
* suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede kõrge tase veres;
* vereliistakute madal tase veres;
* tõusnud kusihappe tase veres;
* ebanormaalne naatriumi tase veres
* madal kaltsiumi tase veres;
* madal fosfaatide tase veres;
* kõrge veresuhkru tase;
* kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
* autoantikehad veres;
* madal kaaliumi tase veres.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

* bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Yuflyma’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel nõelakaitsega välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Yuflyma süstlit nõelakaitsega säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 31 päeva. Hoida valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Yuflyma sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Muud abiained on: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

**Kuidas Yuflyma** **süstel nõelakaitsega välja näeb ja pakendi sisu**

Yuflyma 80 mg süstelahus süstlis (eeltäidetud süstal) nõelakaitsega on steriilne lahus, mis sisaldab 80 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml-s lahuses.

Yuflyma süstel on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust. 1 süstli pakk sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks).

Yuflyma süstel on nõelakaitsega klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust. Pakend 1 nõelakaitsega süstliga sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks).

Yuflyma on saadaval ainult süstlis ja/või pen-süstlis.

**Müügiloa hoidja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

**Tootja**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel. +49 (0)30 346494150 [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud** .

**Muud teabeallikad**

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

1. **Kasutusjuhised**
   * Alljärgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale naha alla Yuflyma’t, kasutades süstlit. Palun lugege kõigepealt juhised hoolikalt läbi ja seejärel järgige neid samm-sammult.
   * Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
   * **Ärge** püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
   * Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
   * Kasutage iga süstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

**Yuflyma eeltäidetud süstalt**



**Kolb**

**Sõrmepidemed**

**Korpus**

**Ravim**

**Nõel**

**Kork**

**Pärast kasutamist**

**Enne**

**kasutamist**

**Joonis A**

**Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui**

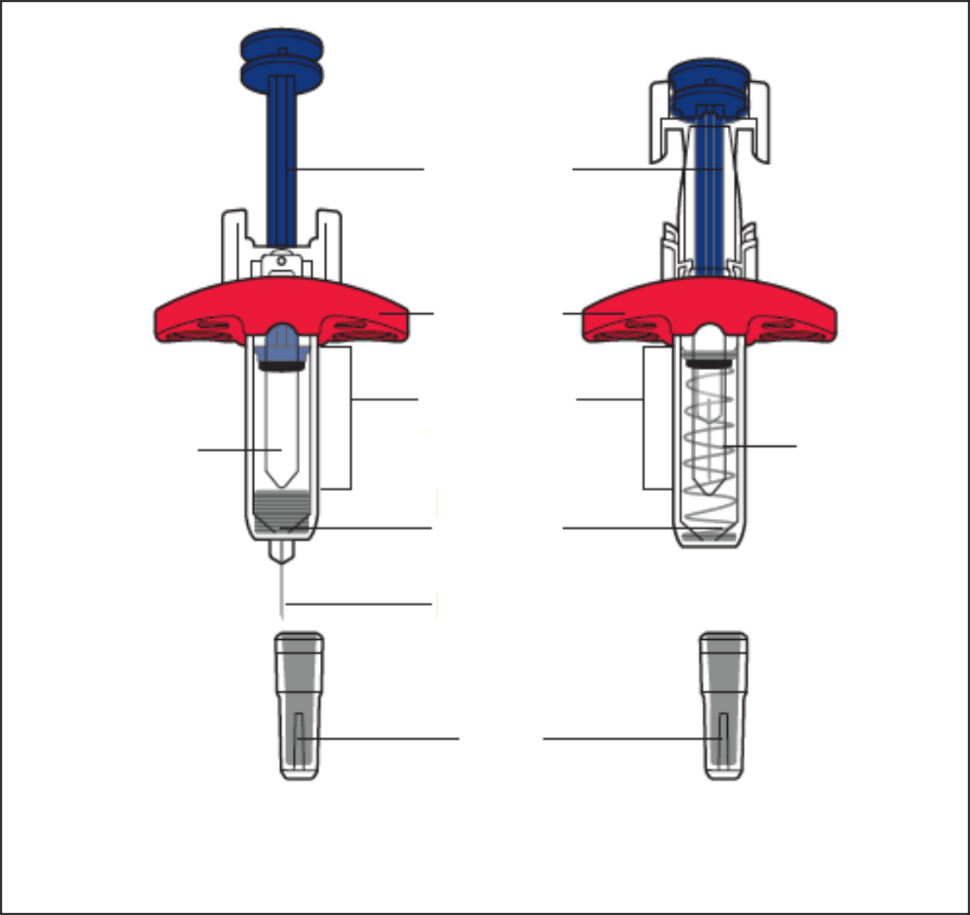
* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage kork varem kui vahetult enne süstimist. Hoidke Yuflyma’t laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 eeltäidetud süstal.  • Hoidke pakendist eemaldamisel eeltäidetud süstalt korpusest. **Ärge** puudutagekolbi.  **c.**  Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - eeltäidetud süstalt;  - alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| 1. **Kontrollige eeltäidetud süstal**   **a**. Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja õige annus.  **b**. Vaadake süstlit ja veenduge, et sellel puuduvad mõrad või kahjustused.  **c**. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil.  **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui  **EXP:** KUU AASTA   * + - sellel on mõra või kui see on kahjustunud;     - kui kõlblikkusaeg on möödunud.     - see on kukkunud kõvale pinnale.   Joonis B |
| 1. **Kontrollige ravimit**   **a**. Vaadelge ravimit ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakestevaba.   * **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on värvi muutnud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne.   Joonis C |
| **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**   **a**. Jätke eeltäidetud süstalt toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage eeltäidetud süstalt selliste soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või mikrolaineahi.   Joonis D |

|  |
| --- |
| Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**   1. **Valige sobiv süstekoht**   **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber;  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele teie nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud või armkoega. * Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või nahakahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.**  Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) kaugusel varem kasutatud süstekohast. |
| Joonis F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid hoolikalt. |
| Joonis G   1. **Puhastage süstekohta**   **a**. Puhastage süstekohta alkoholipadjakesega ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  • **Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| 1. **Eemaldage kork**   **a**. Eemaldage kork, hoides süstli korpusest ühe käega kinni. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.   * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima * **Ärge** proovige nõela puudutada. Nii tehes võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale. Visake kork kohe teravate ainete hävitamise konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne.   Joonis H |
| 1. **Sisestage eeltäidetud süstalt süstekohta**     **a.** Näpistage süstekohas ühe käega õrnalt nahavolti.  **b**. Hoides süstlit selle korpusest, sisestage nõel kiiresti „noole heitmise“ laadse liigutusega 45-kraadise nurga all täielikult nahavolti.  Joonis I  **VÕI** |
| 1. **Süstige**   **a.** Kui nõel on sisestatud, laske näpistatud nahk lahti.  **b.** Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi.  • **Ärge** muutke eeltäidetud süstalt asendit pärast süstimise algust.    Joonis J |
| 1. **Eemaldage süstel süstekohast ja hoolitsege süstekoha eest.**   **a.** Kui süstel on tühi, eemaldage süstel nahalt sama nurga all, kui see sisestati.  **b.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda vatitupsu või marliga süstekohta mitte hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib tekkida verejooks.  • **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt uuesti.  • **Ärge** proovige nõela puudutada.  • **Ärge** hõõruge süstekohta.  Joonis K |
| 1. **Kõrvaldage eeltäidetud süstalt**   • **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale.  **a.**  Visake kasutatud eeltäidetud süstalt spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, apteekri või meditsiiniõe juhistele.  **b.** Võite alkoholipadjakesed ja pakendid visata olmeprügisse.  • Hoidke alati süstel ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner lastele kättesaamatus kohas.  Joonis L |

**Yuflyma eeltäidetud süstalt nõelakaitsega**



**kolb**

**sõrmepidemed**

**vaateaken**

**nõel**

**nõelakaitse**

**kork**

**ravim**

**nõel**

**enne kasutamist**

**pärast kasutamist**

**Joonis A**

**Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage kork varem kui vahetult enne süstimist. Hoidke Yuflyma’t laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 eeltäidetud süstal.  • Hoidke pakendist eemaldamisel süstli korpusest. **Ärge** puudutage kolbi.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - süstel;  - alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| Joonis B  **EXP:** KUU AASTA   1. **Kontrollige eeltäidetud süstalt**   **a.** Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja annus  **b.** Kontrollige eeltäidetud süstalt ja veenduge, et sellel poleks mõrasid ega kahjustusi.  **c.** Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil.  **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui   * + - sellel on mõra või kui see on kahjustunud;     - kui kõlblikkusaeg on möödunud.     - see on kukkunud kõvale pinnale. |
| 1. **Kontrollige ravimit**   **a.** Vaadelge ravimit ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakesteta.  .   * **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on värvunud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne.   Joonis C |
| Joonis D   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**     **15...30 minutit**  **a.** Jätke eeltäidetud süstalt toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage eeltäidetud süstalt selliste soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või mikrolaineahi. |
| Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**   1. **Valige sobiv süstekoht**   **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber;  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele teie nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud, verevalumis või armkoega. * Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või - kahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) varasemast süstekohast eemal. |
| Joonis  F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid põhjalikult. |
| 1. **Puhastage süstekohta**   Joonis G  **a.**  Puhastage süstekohta alkoholitampooniga ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  **• Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| Joonis H   1. **Eemaldage kork**   **a**. Eemaldage kork, hoides süstlist ühe käega kinni. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.     * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima * **Ärge** proovige nõela puudutada. Nii tehes võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale. Visake kork kohe teravate ainete hävitamise konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne. |
| Joonis I   1. **Sisestage eeltäidetud süstalt süstekohta**     **a.** Näpistage süstekohas ühe käega õrnalt nahavolti.  **b.** Hoides eeltäidetud süstalt selle korpusest, sisestage nõel kiiresti „noole heitmise“ laadse liigutusega 45-kraadise nurga all täielikult nahavolti.    **VÕI** |
| Joonis J   1. **Süstige**   **a.** Kui nõel on sisestatud, laske näpistatud nahk lahti.  **b.** Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi.  • **Ärge** muutke süstli asendit pärast süstimise algust. |
| Joonis K   1. **Eemaldage eeltäidetud süstalt süstekohast ja**  **hoolitsege süstekoha eest**   **a.** Kui eeltäidetud süstalt on tühi, võtke aeglaselt oma pöial kolvilt ära, kuni nõel on täiesti nõelakattega kaetud.  **b.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda õrnalt vatitupsu või marliga, süstekohta mitte hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib esineda verejooksu.  • **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt uuesti.  **• Ärge** hõõruge süstekohta. |
| Joonis L   1. **Kõrvaldage eeltäidetud süstalt**   **a.** Visake kasutatud süstel spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.  **b.** alkoholipadjakese ja pakendi võib visata olmeprügisse.   * Hoidke alati eeltäidetud süstalt ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. |

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis**

adalimumab

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile ka **patsiendi teabekaardi**, millel on teile olulist ohutusteavet, millest te peate olema teadlik enne Yuflyma’ga ravi algust ja ravi ajal. Hoidke seda **patsiendi teabekaarti** ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Yuflyma süsti käepärast.
* 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 Yuflyma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist
3. Kuidas Yuflyma’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuflyma’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised
8. **Mis ravim on Yuflyma ja milleks seda kasutatakse**

Yuflyma sisaldab toimeainena adalimumabi – ravimit, mis mõjutab teie keha immuunsust (kaitsevõimet).

Yuflyma’t kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

* reumatoidartriit;
* naastuline psoriaas;
* mädane hidradeniit;
* crohni tõbi;
* haavandiline koliit;
* mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Yuflyma toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkidega.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumornekroosifaktoriks (TNFα), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFα-ga vähendab Yuflyma nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

**Reumatoidartriit**

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

Yuflyma’t võib kasutada ka raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Yuflyma võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja parandada liigeste liikuvust.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Naastuline psoriaas**

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik.

Yuflyma’t kasutatakse mõõdukat kuni rasket kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

**Mädane hidradeniit**

Mädane hidradeniit (vahel ka *acne inversa*) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu [rindade alune,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja
  + mõõdukat kuni raske mädase higinäärmepõletiku raviks 12 kuni 17 aasta vanustel noorukitel.

Yuflyma võib vähendada haigusest põhjustatud kühmude ja abstsesside hulka ning haigusega sageli kaasnevat valu. Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Crohni tõbi**

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus. Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel, ja
  + mõõdukat kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni17-aastatastel lastel ja noorukitel.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Yuflyma’t kasutatakse

* + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
  + mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

**Mitteinfektsioosne soonkestapõletik**

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus teatavates silmapiirkondades. Yuflyma’t kasutatakse

* + täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
  + kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Yuflyma toimel põletik väheneb.

Teil võidakse alguses anda teisi ravimeid. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Yuflyma.

1. **Mida on vaja teada enne Yuflyma kasutamist**

**Yuflyma’t ei tohi kasutada:**

* + kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui te põete rasket aktiivset tuberkuloosi või muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
  + kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Yuflyma kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Yuflyma’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teil on infektsioon, sealhulgas pikaajaline infektsioon või infektsioon teatavas kehapiirkonnas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Yuflyma kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
  + Ravi ajal Yuflyma’ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja hõlmata järgmist:
  + tuberkuloos;
  + viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid;
  + raske vereinfektsioon (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Yuflyma kasutamise ajutiselt katkestada.

* + Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidomükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
  + Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Yuflyma’ga ravimise ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Yuflyma’ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

* + On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, ärge kasutage Yuflyma’t.
  + Kuna Yuflyma’ga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Yuflyma manustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
  + 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, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

* + Teavitage oma arsti, 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 teid HBV suhtes testima. Yuflyma võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel.
  + Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaraviprotseduur

* + Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Yuflyma’t. Teie arst võib soovitada Yuflyma manustamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat isoleerivat kihti, näiteks *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Yuflyma’t kasutada või ravi Yuflyma’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Yuflyma kasutamise ajal manustada.
  + Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
  + On soovitatav, et enne Yuflyma’ga ravi alustamist teostatakse lastel võimaluse korral kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised.
  + Kui te kasutasite raseduse ajal Yuflyma’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Yuflyma’ga, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Yuflyma’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate saama ravi Yuflyma’ga.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Teie arst võib otsustada teie ravi lõpetada. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või vereritsus või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Vähkkasvaja

* + Yuflyma’ga või teiste TNF-blokaatoritega ravitavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel on väga harva olnud teatud liike vähkkasvajaid.
  + Tõsisema reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks.
  + Kui te saate ravi Yuflyma’ga, võib lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekke risk suureneda. Harvadel juhtudel on Yuflyma’ga ravitud patsiendil aeg-ajalt leitud halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6- merkaptopuriiniga.
  + Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Yuflyma’ga.
  + Yuflyma kasutavatel patsientidel on täheldatud mitte-melanoom nahakasvajate juhtumeid.
  + Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK, spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Ravi Yuflyma’ga võib harva põhjustada luupuselaadset sündroomi. Kui teil tekivad sümptomitena püsiv seletamatu lööve, palavik, liigesevalu või väsimus, võtke ühendust oma arstiga.

**Lapsed ja noorukid**

* + Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne kui alustate Yuflyma kasutamist.

**Muud ravimid ja Yuflyma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Tõsiste infektsioonide suurenenud riski tõttu ei tohi Yuflyma’t manustada koos ravimitega,

mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

* + anakinra;
  + abatatsept.

Yuflyma’t võib võtta koos järgmisega:

* + metotreksaat;
  + teatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid);
  + steroidid või valuvaigistid, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

* + Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Yuflyma viimast manustamist.
  + Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise osas nõu oma arstiga.
  + Yuflyma’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
  + Rasedusuuringu alusel sünnidefektide risk ei suurenenud, kui ema sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t võib kasutada imetamise ajal.
  + Kui te saate raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
  + On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie ravist Yuflyma’ga raseduse ajal. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Yuflyma võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinatega töötamise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

**Yuflyma sisaldab naatriumi**

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

1. **Kuidas Yuflyma’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Järgnevas tabelis on toodud Yuflyma soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Yuflyma.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidartriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?**  **võtta?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Reumatoidartriidi puhul  jätkatakse metotreksaadi võtmist koos Yuflyma’ga. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Yuflyma’t manustada üksikravimina.  Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa metotreksaati koos Yuflyma’ga, võib teie arst teile määrata Yuflyma 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Naastuline psoriaas** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades nädal pärast esimest annust. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus, teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mädane hidradeniit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus 160 mg (kaks 80  mg süstet ööpäevas või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (üks 80 mg süstet ööpäevas) kaks nädalat hiljem. Pärast kahte nädalat jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on määranud. | Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |
| Noorukid vanuses 12...17  aastat kaaluga vähemalt 30 kg | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, alustades üks nädal hiljem. | Kui teil oli ebapiisav ravivastus annusele Yuflyma 40 mg igal teisel nädalal, võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.  Mõjutatud piirkondades on soovitatav kasutada iga päev puhastamiseks antiseptikumi. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohni tõbi** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg | Esimene annus 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 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 (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavandiline koliit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süstet ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg | Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem | Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süstet ühel päeval).  Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal. | Jätkake Yuflyma võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mitteinfektsioosne soonkestapõletik** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja tihti kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Täiskasvanud | Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süstet ööpäevas), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. | Ravi ajal Yuflyma’ga võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist.  Yuflyma’t võib kasutada ka üksikravimina. |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |
| Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Teie arst võib teile määrata  algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 40 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Yuflyma’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Yuflyma süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Yuflyma’t rohkem kui ette nähtud**

Kui te süstite Yuflyma’t kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui unustate Yuflyma’t kasutada**

Kui te unustate end süstida, manustage Yuflyma järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus nagu algselt kavandatud päeval, kui te pole annust unustanud.

**Kui te lõpetate Yuflyma kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Yuflyma kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Yuflyma süsti.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti:**

* tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik:**

* infektsiooninähud, nagu palavik, halb enesetunne, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
* nõrkus või väsimus;
* köha;
* „sipelgate jooksmise tunne“;
* tuimus;
* kahelinägemine;
* käte või jalgade nõrkus;
* kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Yuflyma kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus ja sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu;
* kõhuvalu;
* iiveldus ja oksendamine;
* lööve;
* lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
* soole infektsioonid (nt 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);
* dehüdratsioon;
* meeleolu muutused (sh depressioon);
* ärevus;
* unehäired;
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
* migreen;
* närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
* nägemishäired;
* silmapõletik;
* silmalau põletik ja silmade turse;
* vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
* südamepekslemise tunne;
* kõrge vererõhk;
* õhetus;
* hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
* köha;
* astma;
* õhupuuduse tunne;
* seedetrakti verejooks;
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
* maohappe reflukshaigus;
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
* sügelus;
* sügelev lööve;
* verevalumid;
* nahapõletik (nagu ekseem);
* sõrme- ja varbaküünte murdumine;
* suurenenud higistamine;
* juuste väljalangemine;
* psoriaasi uus puhang või halvenemine;
* lihasspasmid;
* veri uriinis;
* neeruprobleemid;
* valu rindkeres;
* turse (paistetus);
* palavik;
* trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsemise või verevalumite tekkimise riski (trombotsütopeenia);
* aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

* oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
* silmainfektsioonid;
* bakteriaalsed infektsioonid;
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
* vähkkasvaja;
* lümfisüsteemi vähk;
* melanoom;
* immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
* vaskuliit (veresoonte põletik);
* treemor (värisemine);
* neuropaatia (närvikahjustus);
* insult;
* kuulmislangus, sumin kõrvus;
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
* südamerabandus;
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
* kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
* kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
* raskused neelamisel;
* näo turse (paistetus);
* sapipõie põletik, kivid sapipõies;
* rasvmaks;
* öine higistamine;
* armistumine;
* ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
* süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
* unehäired;
* impotentsus;
* põletikud.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
* hulgiskleroos;
* närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise;
* kopsufibroos (kopsu sidekoestumine);
* soolemulgustus (sooleperforatsioon);
* hepatiit;
* B-hepatiidi reaktiveerumine;
* autoimmuunnhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
* Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
* allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
* luupuselaadne sündroom;
* angioödeem (piirdunud nahaturse);
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
* Kaposi sarkoom, haruldane vähk, mis on seotud inimese herpese viiruse 8 nakatumisega. Kaposi sarkoom ilmneb kõige sagedamini lillakate nahakahjustusena;
* maksapuudulikkus;
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).
* kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

Mõnedel Yuflyma’ga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede madal tase veres;
* punaliblede madal tase veres;
* tõusnud lipiidide tase veres;
* suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede kõrge tase veres;
* vereliistakute madal tase veres;
* tõusnud kusihappe tase veres;
* ebanormaalne naatriumi tase veres;
* madal kaltsiumi tase veres;
* madal fosfaatide tase veres;
* kõrge veresuhkru tase;
* kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
* autoantikehad veres;
* madal kaaliumi tase veres.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

* bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Yuflyma’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Yuflyma pensüstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 31 päeva. Hoidke seda valguse eest kaitstult! Kui pensüstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pensüstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Yuflyma sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Muud abiained on: äädikhape, naatriumatsetaat trihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

**Kuidas Yuflyma pensüstel välja näeb ja pakendi sisu**

Yuflyma 80 mg süstelahus pen-süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 80 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml-s lahuses.

Yuflyma pensüstel on ühekordselt kasutatav utiliseeritav nõelaga süstimissüsteem, millel on automaatsed funktsioonid. Pensüstli kummalgi küljel on aknake, läbi mille te võite näha pen-süstlis olevat Yuflyma lahust.

Yuflyma pen-süstel on saadaval pakendites, mis sisaldavad:

• 1 eeltäidetud pensüstel patsiendile kasutamiseks koos 2 alkoholipadjakesega (1 tagavara)

• 3 eeltäidetud pensüstelit patsiendile kasutamiseks koos 4 alkoholipadjaga (1 tagavara)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Yuflyma on saadaval ainult süstlis ja/või pen-süstlis.

**Müügiloa hoidja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

**Tootja**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 35352989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [Contact\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com) |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

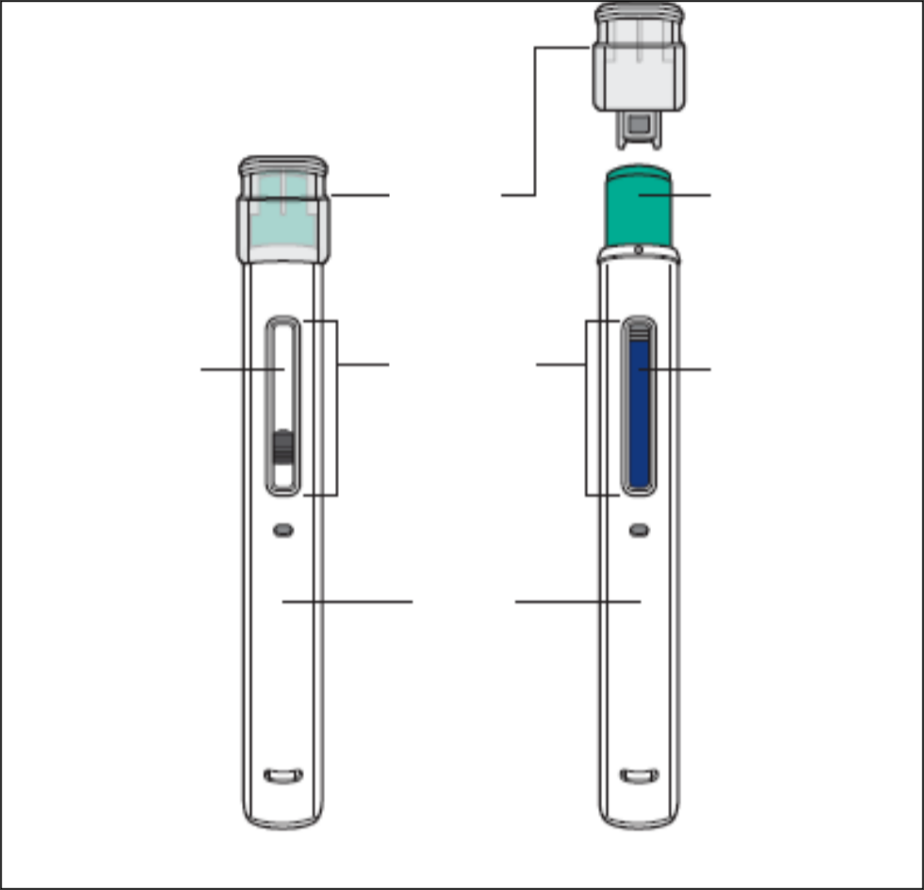
**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

1. **Kasutusjuhised**
   * Alljärgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale naha alla Yuflyma’t, kasutades pensüstlit. Palun lugege kõigepealt juhised hoolikalt läbi ja seejärel järgige neid samm-sammult.
   * Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
   * **Ärge püüdke** ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
   * Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
   * Kasutage iga pensüstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

**Yuflyma pensüstel**

****

Nõelakaitse

Kolvivars

**Pärast kasutamist**

**Enne kasutamist**

Ravim

Korpus

Aken

Kork

Joonis A

**Ärge kasutage pensüstlit, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima. Hoidke Yuflyma’t lastele kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoiatavast pakendist 1 pensüstel.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - pensüstel;  - 1 alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| Joonis B  **EXP:** KUU AASTA   1. **Kontrollige pensüstlit**   **a.** Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja õige annus.  **b.** Kontrollige pensüstlit ja veenduge, et sellel pole mõrasid ega kahjustusi.  **c.** Kontrollige kõlblikkusaega pensüstli etiketil.    **Ärge kasutage pensüstlit, kui**   * sellel on mõra või kui see on kahjustunud; * kui kõlblikkusaeg on möödunud. * see on kukkunud kõvale pinnale. |
| Joonis C   1. **Kontrollige ravimit.**   **a.** Vaadake läbi akna ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakesteta.   * Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on värvunud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne. |
| Joonis D  **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**     **a.** Jätke pensüstel toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see saaks soojeneda.   * **Ärge** soojendage pensüstlit selliste soojusallikatega nagu näiteks kuum vesi või mikrolaineahi. |
| 1. **Valige sobiv süstekoht**   Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**  **a.**  Võite süstida:  - reie esiossa;  - kõhtu, välja arvatud 5 cm (2 tolli) suurune ala naba ümber.  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud või armkoega * Kui teil on psoriaas, ärge süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või -kahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peaks olema vähemalt 3 cm (1,2 tolli) kaugusel sellest süstekohast, kuhu te enne süstisite. |
| Joonis F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid hoolikalt. |
| 1. **Puhastage süstekohta**   Joonis G  **a.** Puhastage süstekohta alkoholitampooniga ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada. • Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| Joonis H  **Nõelakaitse**   1. **Eemaldage kork**   **a.**  Hoidke ühe käega kinni pensüstli süstlakorpusest  koos sellel oleva korgiga. Tõmmake teise käega kork  õrnalt otse maha.   * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima. * **Ärge** proovige nõela ega nõelakaitset puudutada. Sedasi toimides võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange pensüstlile uuesti korki peale. Visake kork kohe teravate jäätmete konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne |
| Joonis I  **VÕI**   1. **Asetage pensüstel süstekohale.**   **a.** Hoidke pensüstlit nii, et te näeksite akent.  **b.** Asetage pensüstel ilma nahka pigistamata või venitamata süstekohale 90-kraadise nurga all. |
| Joonis J  **1.**  **klõps**  **2.**  **klõps**  **Seejärel lugege aeglaselt viieni**   1. **Süstige**   **a.** Suruge pensüstel **tugevalt** vastu nahka. Süstimise alustamisel kuulete te esimest valju klõpsatust ja kolvivars hakkab aknasse ilmuma.    **b.** Suruge endiselt pensüstel tugevalt vastu nahka ja oodake, kuni kostub teine vali klõpsatus.  **c.** Kui olete teise valju klõpsatuse ära kuulnud, suruge endiselt pensüstlit tugevalt vastu nahka ja lugege aeglaselt viieni, et olla kindel, et süstisite täisannuse.   * **Ärge** muutke pensüstli asukohta pärast süstimise algust. |
| Joonis K   1. **Eemaldage pensüstel süstekohast ja hoolitsege**   **süstekoha eest**  **a.** Kontrollige pensüstlit ja veenduge, et sinine kolvivars halli otsaga ilmub täielikult aknasse.    **b.** Eemaldage pensüstel nahalt.  • Pärast pensüstli eemaldamist süstekohast liigub kate automaatselt nõelale. **Ärge** pange pensüstlile uuesti korki peale.  • Kui aken pole täielikult siniseks muutunud või kui ravimit veel süstitakse, tähendab see, et te pole kogu annust saanud. Helistage kohe oma tervishoiuteenuse osutajale.  **c.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda õrnalt vatitupsu või marliga, mitte kohta hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib tekkida verejooks.  Joonis L  **Nõela-kaitse**  **• Ärge** taaskasutage pensüstlit.  **• Ärge** hõõruge süstekohta. |
| 1. **Kõrvaldage pensüstel**   Joonis M  **a.** Visake kasutatud pensüstel spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.  **b.** Võite alkoholipadjakese ja pakendi visata olmeprügisse.  • Hoidke alati pensüstel ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. |

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis**

adalimumab

BT_1000x858pxSellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Teie arst annab teile ka **patsiendi teabekaardi**, millel on teile olulist ohutusteavet, millest te peate olema teadlik enne lapsel Yuflyma’ga ravi algust ja ravi ajal. Hoidke seda **patsiendi teabekaarti** endaga või oma lapsega kaasas.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma 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 Yuflyma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutamist Yuflyma’t
3. Kuidas Yuflyma’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuflyma’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised
8. **Mis ravim on Yuflyma ja milleks seda kasutatakse**

Yuflyma sisaldab toimeainena adalimumabi.

Yuflyma’t kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks.

* polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
* entesiidiga seotud artriit;
* naastuline psoriaas lastel;
* Crohni tõbi laster;
* soonkestapõletik lastel.

Yuflyma toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkidega.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumornekroosifaktoriks (TNFα), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFα-ga vähendab Yuflyma nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

**Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit**

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseeas. Yuflyma’t kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, võidakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks määrata Yuflyma.

Teie arst otsustab, kas Yuflyma’t võib kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

**Entesiidiga seotud artriit**

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Yuflyma’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, võidakse teie lapsele entesiidiga seotud artriidi raviks määrata Yuflyma.

**Naastuline psoriaas lastel**

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad 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.

Yuflyma’t kasutatakse raske 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.

Yuflyma on näidustatud Crohni tõve raviks lastel ja noorukitel vanuses 6…17 aastat.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, võidakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks määrata Yuflyma.

**Soonkestapõletik lastel**

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus teatavates silmapiirkondades.

Yuflyma’t kasutatakse laste kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Yuflyma toimel põletik väheneb.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, võidakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks määrata Yuflyma.

1. **Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Yuflyma’t**

**Yuflyma’t ei tohi kasutada:**

* + kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  + kui teie laps põete rasket aktiivset tuberkuloosi või muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
  + kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Yuflyma kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

* + Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Yuflyma’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

* + Kui teie lapsel esineb infektsioon, sealhulgas pikaajaline infektsioon või infektsioon teatavas kehapiirkonnas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Yuflyma kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
  + Ravi ajal Yuflyma’ga võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui tema kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh:
  + tuberkuloos;
  + infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
  + raske vereinfektsioon (sepsis).

Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Yuflyma-ravi ajutiselt katkestada.

* + Teavitage oma arsti, kui teie laps asub või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidomükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
  + Teavitage arsti sellest, kui teie laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
  + Yuflyma-ravi ajal te peate koos lapse ja arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooni nähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

* + Kuna Yuflyma’ga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Yuflyma manustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
  + Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui teie laps on olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Kui teie lapsel on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Yuflyma’t kasutage
  + Teie lapsel võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
  + Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

* + Teavitage oma arsti, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
  + Teie arst peab teie last HBV suhtes testima. Yuflyma võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel.
  + Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaraviprotseduur

* + Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et teie laps saab Yuflyma’t. Teie arst võib soovitada Yuflyma manustamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

* + Kui teie lapsel on või avaldub demüeliniseeriv (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat isoleerivat kihti, näiteks *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Yuflyma’t kasutada või ravi Yuflyma’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

* + Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Yuflyma kasutamise ajal manustada.
  + Pidage enne mis tahes vaktsiinide lapsele manustamist nõu oma arstiga.
  + On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastel teostatud kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Yuflyma’ga ravi alustamist.
  + Kui teie laps sai raseduse ajal Yuflyma’t, võib tema sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud Yuflyma annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite tema lapse arstile ja teistele arstidele teie lapse rasedusaegsest Yuflyma-ravist, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

* + Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ning ta saab ravi Yuflyma’ga, peab arst tema seisundit hoolikalt jälgima. Kui teie lapsel on või on kunagi olnud tõsine südamehaigus, on tähtis sellest teavitada oma arsti. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas teie laps peaks Yuflyma’t saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

* + Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie lapse kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Teie arst võib otsustada teie ravi lõpetada. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekib kergesti verevalumeid või veritsusi või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Vähkkasvaja

* + Väga harvadel juhtudel on esinenud Yuflyma’t või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
  + Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud kasvaja) tekkeks.
  + Kui teie laps võtab Yuflyma’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Yuflyma’t võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
  + Rääkige arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid.
  + Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
  + Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, peaksite arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teie lapsele sobiv.

Autoimmuunhaigus

* + Ravi Yuflyma’ga võib harva põhjustada luupuselaadset sündroomi. Kui teil tekivad sümptomitena püsiv seletamatu lööve, palavik, liigesevalu või väsimus, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

* + Harvadel juhtudel võib ravi Yuflyma’ga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus

**Muud ravimid ja Yuflyma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Yuflyma’t kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

* + anakinra;
  + abatatsept.

Yuflyma’t võib võtta koos järgmisega:

* + metotreksaat;
  + teatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid);
  + steroidid või valuvaigistid, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

**Rasedus ja imetamine**

* + Teie laps peab teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Yuflyma viimast manustamist.
  + Kui teie laps on rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise osas nõu oma arstiga.
  + Yuflyma’t tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
  + Rasedusuuringu alusel sünnidefektide risk ei suurenenud, kui ema sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Yuflyma’ga.
  + Yuflyma’t võib kasutada imetamise ajal.
  + Kui teie laps sai raseduse ajal ravi Yuflyma’ga, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
  + On tähtis, et te räägiksite enne vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie ravist Yuflyma’ga raseduse ajal. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Yuflyma võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinatega töötamise võimet. Pärast Yuflyma manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

**Yuflyma sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,2 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

1. **Kuidas Yuflyma’t kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Järgnevas tabelis on toodud Yuflyma soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui teie laps vajab erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Yuflyma tugevuse

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud  alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates  2 aasta vanusest, kehakaaluga  10 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiidiga seotud artriit** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed, noorukid ja täiskasvanud  alates 6 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 30 kg | 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid alates  6 aasta vanusest, kehakaaluga  15 kg kuni alla 30 kg | 20 mg adalimumabi igal teisel nädalal | Ei kohaldata |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Naastuline psoriaas lastel** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat kehakaaluga vähemalt 30 kg | Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem.  Seejärel on tavaline annus  40 mg igal teisel nädalal. | Ei kohaldata |
| Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg | Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem.  Seejärel 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 kuni 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.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. |
| Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg | Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem.  Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie lapse arst määrata algannuse 80 mg, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.  Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. | Teie lapse arst võib suurendada  annuse sagedust 20 mg-ni igal  nädalal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Soonkestapõletik lastel** | | |
| **Vanus või kehakaal** | **Kui palju ja kui sageli manustada?** | **Märkused** |
| Lapsed ja noorukid alates 2 aastat vanusest, kehakaaluga alla 30 kg | 20 mg igal teisel nädalal | Teie arst määrata  algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 20 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’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 teile määrata  algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne  tavaliste annustega alustamist,  mis on 40 mg igal teisel nädalal. Yuflyma’t on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga. |

**Manustamisviis ja -tee**

Yuflyma’t manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

**Üksikasjalikud juhised Yuflyma süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised“.**

**Kui te kasutate Yuflyma’t rohkem kui ette nähtud**

Kui te süstite Yuflyma’t kogemata sagedamini kui arst või apteeker teile on öelnud, helistage oma arstile või apteekrile ning rääkige talle, et süstisite lapsele rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

**Kui unustate Yuflyma’t kasutada**

Kui te unustate last süstida, manustage Yuflyma järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks vahepealset annust unustanud.

**Kui te lõpetate Yuflyma kasutamise**

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Yuflyma kasutamise, võivad teie lapse haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Yuflyma süsti.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti:**

* tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
* näo, käte, jalgade turse;
* hingamis- või neelamisraskus;
* õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

**Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik**:

* infektsiooninähud, nagu palavik, halb enesetunne, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
* nõrkus või väsimus;
* köha;
* „sipelgate jooksmise tunne“;
* tuimus;
* kahelinägemine
* käte või jalgade nõrkus;
* kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
* verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Yuflyma kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus ja sügelus);
* hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
* peavalu;
* kõhuvalu;
* iiveldus ja oksendamine;
* lööve;
* lihaste, luustiku ja sidekoe valu.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
* soole infektsioonid (nt 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);
* dehüdratsioon;
* meeleolu muutused (sh depressioon);
* ärevus;
* unehäired;
* tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
* migreen;
* närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
* nägemishäired;
* silmapõletik;
* silmalau põletik ja silmade turse;
* vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
* südamepekslemise tunne;
* kõrge vererõhk;
* õhetus;
* hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
* köha;
* astma;
* õhupuuduse tunne;
* seedetrakti verejooks;
* düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
* maohappe reflukshaigus;
* Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
* sügelus;
* sügelev lööve;
* verevalumid;
* nahapõletik (nagu ekseem);
* sõrme- ja varbaküünte murdumine;
* suurenenud higistamine;
* juuste väljalangemine;
* psoriaasi uus puhang või halvenemine;
* lihasspasmid;
* veri uriinis;
* neeruprobleemid;
* valu rindkeres;
* turse (paistetus);
* palavik;
* trombotsüütide arvu vähenemine, mis suurendab veritsemise või verevalumite tekkimise riski (trombotsütopeenia);
* aeglasem paranemine.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

* oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
* neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
* silmainfektsioonid;
* bakteriaalsed infektsioonid;
* divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
* vähkkasvaja;
* lümfisüsteemi vähk;
* melanoom;
* immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
* vaskuliit (veresoonte põletik);
* treemor (värisemine);
* neuropaatia (närvikahjustus);
* insult;
* kuulmislangus, sumin kõrvus;
* tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
* südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
* südamerabandus;
* suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
* kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
* kopsuembolism (takistus kopsuarteris);
* pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
* kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
* raskused neelamisel;
* näo turse (paistetus);
* sapipõie põletik, kivid sapipõies;
* rasvmaks;
* öine higistamine;
* armistumine;
* ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
* süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
* unehäired;
* impotentsus;
* põletikud.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
* rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
* hulgiskleroos;
* närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
* süda lõpetab pumpamise;
* kopsufibroos (kopsu sidekoestumine);
* soolemulgustus (sooleperforatsioon);
* hepatiit;
* B-hepatiidi reaktiveerumine;
* autoimmuunnhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
* kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
* Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
* allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
* mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
* luupuselaadne sündroom;
* angioödeem (piirdunud nahaturse);
* lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
* merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
* Kaposi sarkoom, haruldane vähk, mis on seotud inimese herpese viiruse 8 nakatumisega. Kaposi sarkoom ilmneb kõige sagedamini lillakate nahakahjustusena;
* maksapuudulikkus;
* dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).
* kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

Mõnedel Yuflyma’ga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede madal tase veres;
* punaliblede madal tase veres;
* tõusnud lipiidide tase veres;
* suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

* valgeliblede kõrge tase veres;
* vereliistakute madal tase veres;
* tõusnud kusihappe tase veres;
* ebanormaalne naatriumi tase veres
* madal kaltsiumi tase veres;
* madal fosfaatide tase veres;
* kõrge veresuhkru tase;
* kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
* autoantikehad veres;
* madal kaaliumi tase veres.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

* bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

* madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Yuflyma’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Yuflyma süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 31 päeva. Hoida valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Yuflyma sisaldab**

Toimeaine on adalimumab.

Muud abiained on: äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

**Kuidas Yuflyma süstel välja näeb ja pakendi sisu**

Yuflyma 20 mg süstelahus süstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 20 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,2 ml-s lahuses.

Yuflyma süstel on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust.

Pakend 12 süstliga sisaldab 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil..

**Müügiloa hoidja**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

**Tootja**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Saksamaa

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Saksamaa

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel. +49 (0)30 346494150 [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

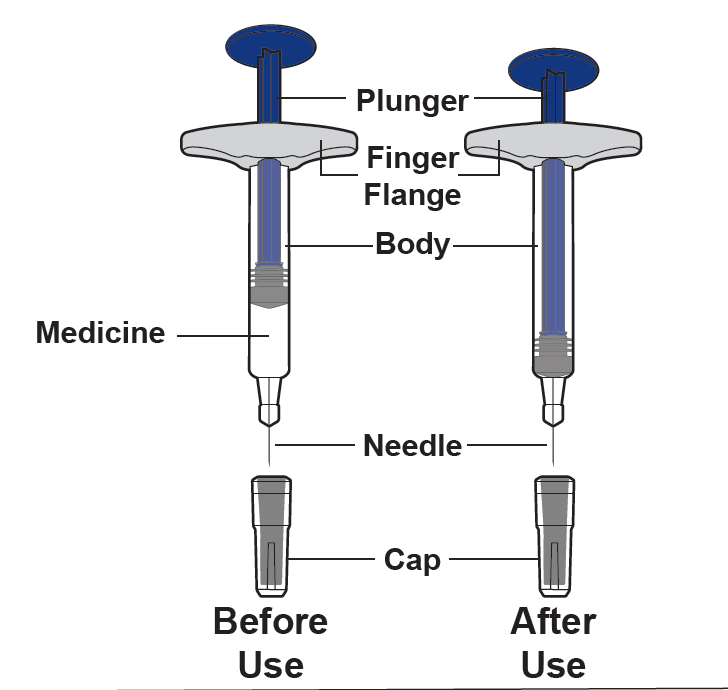
**Infoleht on viimati uuendatud** .

**Muud teabeallikad**

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

1. **Kasutusjuhised**
   * Järgnevalt on selgitatud, kuidas teha oma lapsele Yuflyma nahaalune süst, kasutades süstlit. Palun lugege kõigepealt juhised hoolikalt läbi ja seejärel järgige neid samm-sammult.
   * Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit süstida.
   * **Ärge** püüdke ravimit ise oma lapsele süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
   * Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida oma lapsele ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
   * Kasutage iga süstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

**Yuflyma süstel**



**Enne kasutamist**

**Pärast kasutamist**

**Kork**

**Ravim**

**Nõel**

**Korpus**

**Sõrmepidemed**

**Kolb**

**Joonis A**

**Ärge kasutage süstlit, kui**

* + sellel on mõra või kui see on kahjustunud;
  + kui kõlblikkusaeg on möödunud.
  + see on kukkunud kõvale pinnale.

**Ärge eemaldage korki varem kui vahetult enne süstimist. Hoidke Yuflyma’t laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

|  |
| --- |
| 1. **Koguge kokku süstimiseks vajalikud tarvikud.**   **a.** Valmistage puhas ja tasane pind, näiteks laud või tööpind, hästi valgustatud alale.  **b.** Eemaldage külmikus hoitavast pakendist 1 süstel.  • Hoidke pakendist eemaldamisel süstli korpusest. **Ärge** puudutagekolvivarras ja kork.  **c.** Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:  - süstel;  - alkoholiga immutatud vatitampoon.  **Ei sisaldu pakendis:**  - vatitups või marli;  - kleepuv side;  - teravate jäätmete konteiner. |
| 1. **Kontrollige süstlit**   **a**. Veenduge, et teil on õige ravim (Yuflyma) ja õige annus.  **b**. Vaadake süstlit ja veenduge, et sellel puuduvad mõrad või kahjustused.  **c**. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil.    **EXP:** KUU AASTA  **Ärge** kasutage süstlit, kui   * + - sellel on mõra või kui see on kahjustunud;     - kui kõlblikkusaeg on möödunud.     - see on kukkunud kõvale pinnale.   Joonis B |
| 1. **Kontrollige ravimit**   **a**. Vaadelge ravimit ja veenduge, et vedelik on selge, värvitu kuni kahvatupruun ja osakestevaba.   * **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud (kollane või tumepruun), hägune või sisaldab osakesi. * Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne.   Joonis C |
| **15...30 minutit**   1. **Oodake 15 kuni 30 minutit**   **a**. Jätke süstel toatemperatuurile 15 kuni 30 minutiks, et see soojeneks.   * **Ärge** soojendage süstllit soojusallikatega, nt kuum vesi või mikrolaineahi.   Joonis D |

|  |
| --- |
| Joonis E  **AINULT hooldaja**  **Enesesüstimine ja hooldaja**   1. **Valige sobiv süstekoht**   **a.** Võite süstida:  - reie esiossa;  - Teie lapsele kõhu piirkonda, välja arvatud 5 cm suurune ala naba ümber;  - õlavarre välimisse piirkonda (AINULT siis, kui olete hooldaja).   * **Ärge** süstige nahka, mis jääb 5 cm (2 tolli) kaugusele teie nabast või mis on punane, kõva, õrn, kahjustatud või armkoega. * Kui teie lapsele on psoriaas, **ärge** süstige otse kõrgema pinnaga, paksenenud, punasse või ketendavasse nahalaiku või nahakahjustusse. * **Ärge** süstige läbi oma riiete.   **b.** Vahetage süstekohta iga kord, kui süstite. Iga uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm kaugusel varem kasutatud süstekohast. |
| Joonis F   1. **Peske käsi**   **a.** Peske käsi seebi ja veega ning kuivatage neid hoolikalt. |
| Joonis G   1. **Puhastage süstekohta**   **a**. Puhastage süstekohta alkoholipadjakesega ringikujuliste liigustustega.  **b.** Enne süstimist laske nahal kuivada.  • **Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süstimist. |
| 1. **Eemaldage kork**   **a**. Eemaldage kork, hoides süstli korpusest ühe käega kinni. Tõmmake teise käega kork õrnalt otse maha.   * **Ärge** kunagi tõmmake kolvivarda tagasi * **Ärge** eemaldage korki enne, kuni olete valmis süstima * **Ärge** proovige nõela puudutada. Nii tehes võib tekkida nõelatorke vigastus. * **Ärge** pange eeltäidetud süstalt uuesti korki peale. Visake kork kohe teravate ainete hävitamise konteinerisse. * Vedelikutilk nõela otsas on normaalne.   Joonis H |
| 1. **Sisestage süstel süstekohta**     **a.** Näpistage süstekohas ühe käega õrnalt nahavolti.  **b**. Hoides süstlit selle korpusest, sisestage nõel kiiresti „noole heitmise“ laadse liigutusega 45-kraadise nurga all täielikult nahavolti.  **VÕI**  Joonis I |
| 1. **Süstige**   **a.** Kui nõel on sisestatud, laske näpistatud nahk lahti.  **b.** Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi.  • **Ärge** muutke süstli asendit pärast süstimise algust.    Joonis J |
| 1. **Eemaldage süstel süstekohast ja hoolitsege süstekoha eest.**   **a.** Kui süstel on tühi, eemaldage süstel nahalt sama nurga all, kui see sisestati.  **b.** Hoolitsege õrnalt süstekohta eest, tupsutades seda vatitupsu või marliga süstekohta mitte hõõrudes, vajaduse korral siduge kleepuva sidemega. Võib tekkida veritsus.    • **Ärge** kasutage süstlit uuesti.  • **Ärge** proovige nõela puudutada.  • **Ärge** hõõruge süstekohta.  Joonis K |
| 1. **Süstli kõrvaldamine**   • **Ärge** pange süstlile uuesti korki peale.  **a.** Visake kasutatud süstel spetsiaalsesse teravate jäätmete konteinerisse vastavalt arsti, apteekri või meditsiiniõe juhistele.  **b.** Võite alkoholipadjakesed ja pakendid visata olmeprügisse.  • Hoidke alati süstel ja spetsiaalne teravate jäätmete konteiner lastele kättesaamatus kohas.  Joonis L |