

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele 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

Halimatoz 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Halimatoz 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Halimatoz 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas:

Üks 0,4 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 20 mg adalimumabi.

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas:

Üks 0,8 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Halimatoz 40 mg süstelahus pen-süstlis:

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt läbipaistev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Reumatoidartriit

Halimatoz kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse 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.

Halimatoz'i võib monoteeraapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui ravi jätkamine metotreksaadiga on sobimatu.

On tõestatud, et adalimumab vähendab liigeskahjustuse progressioonimäära (mõõdetakse röntgenleiu

alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni, kui seda kasutatakse kombinatsioonis metotreksaadiga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Halimatoz kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (HMR) on olnud ebapiisav. Halimatoz'i võib manustada monoterapijana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoterapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

Halimatoz on näidustatud entesiidiga seotud ägeda 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)

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radioloogilise leiu

Halimatoz on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ei ole AS-i radioloogilist leidu, kuid esinevad objektiivsed põletikuleiud (CRV tõus ja/või MRI leid) ja kellel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ei saavutata piisavat ravivastust või kellel esineb talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

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

Adalimumab on näidanud röntgenoloogiliselt hinnatud perifeerse liigeskahjustuse süvenemise pidurdumist sümmeetriliste polüartikulaarsete alamtüüpidega patsientidel (vt lõik 5.1) ja füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

Halimatoz 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

Halimatoz on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi (*acne inversa*) raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kelle ravivastus konventsionaalsele süsteemsele

mädase hidradeniidi ravile on ebapiisav (vt lõik 5.1 ja 5.2).

Crohni tõbi

Halimatoz on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga või kes ei talu või kellel on meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

Halimatoz on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse 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 meditsiiniline vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Uveiid

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

Uveiid lastel

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

4.2. Annustamine ja manustamisviis

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

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Halimatoz'i ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

Halimatoz'iga ravi ajal tuleb optimiseerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Reumatoidartriit

Halimatoz soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Halimatoz'iga ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamisest.

Halimatoz'iga ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõik 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus 40 mg Halimatoz'ile igal teisel nädalal nõrgeneb, saada kasu adalimumabi annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

Manustamise katkestamine

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

Olemasolevad andmed näitavad, et adalimumabi taaslustamisel pärast 70-päevast või pikemat ravipausi on kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiil sarnane katkestamisele eelnenuga.

Anküloseeriv spondüliit, radioloogilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

Halimatoz'i soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, radioloogilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel.

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

Psoriaas

Soovitatav algannus täiskasvanutele 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 tõsiselt kaaluda.

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus 40 mg Halimatoz'ile igal teisel nädalal on ebapiisav, olla kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Pärast annuse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu-riski suhet ravi jätkamisel 40 mg-ga igal nädalal või 80 mg-ga igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Kui 40 mg-ga igal nädalal või 80 mg-ga igal teisel nädalal saavutatakse rahuldav ravivastus, võib annust taas vähendada 40 mg-ni igal teisel nädalal.

Mädane hidradeniit

Täiskasvanud hidradeniidiga patsientidele on soovitatav Halimatoz'i annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval (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 (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Halimatoz'iga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks Halimatoz'iga ravi ajal igapäevaselt paikset antiseptikumi HS lööbe puhastamiseks.

Kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda. Ravi katkestamise korral võib jätkata Halimatoz'i 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

Soovitav annustamisskeem Halimatoz'iga ravi alustamisel mõõdukalt kuni raskelt aktiivse 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 ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstina. Kui patsient on lõpetanud Halimatoz'i kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Halimatoz'i uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast eelmisest annusest rohkem kui 8 nädala möödumist on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse vähenemist 40 mg Halimatoz'iga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Ravi jätkumist peab hoolikalt kaaluma patsiendil, kes ei ole selle aja jooksul ravile reageerinud.

Haavandiline koliit

Soovitav annustamisskeem Halimatoz'iga ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel on 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele ravijuhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse vähenemist 40 mg Halimatoz'iga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed viitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2...8 ravinädala jooksul. Halimatoz'iga ravi ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Uveiid

Halimatoz'i soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Ainult adalimumabiga ravi alustamise kogemus on vähene. Halimatoz'iga ravi võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste mittebioloogiliste immunomoduleerivate ravimitega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada vastavalt kliinilisele praktikale, alustades kaks nädalat pärast Halimatoz'iga ravi alustamist.

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Adalimumabi ei ole nendel patsientidel uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

Soovitav Halimatoz'i annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Halimatoz'i manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Halimatoz'i annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
10 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

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

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 2-aastastel patsientidel antud näidustusel.

Entesiidiga seotud artriit

Soovitav Halimatoz'i annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Halimatoz'i manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Halimatoz'i annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	20 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal

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

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Halimatoz'i annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Halimatoz'i manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Halimatoz'i annus naastulise psoriaasiga patsientidel

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

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

Kui adalimumabiga korduvravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhistest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses alla 4 aasta antud näidustusel.

Mädane hidradeniit noorukitel (alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga 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).

Halimatoz'i soovitatav subkutaanne annus on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg süstituna igal teisel nädalal alates 1. nädalast.

Noorukitel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Halimatoz'i manustamisel igal teisel nädalal, võib kaaluda ravimi annuse suurendamist 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Halimatoz'iga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Halimatoz'iga ravi ajal on soovitatav loputada HS-i koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

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

Ravi katkestamise järgselt võib Halimatoz'i vajaduse korral uuesti kasutada.

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

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses alla 12 aasta antud näidustusel.

Crohni tõbi lastel

Soovitatav adalimumabi annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Halimatoz'i manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Halimatoz'i annus Crohni tõvega patsientidel

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal <p>Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal 	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal <p>Juhul kui vajalik on kiirem ravivastus, võib kasutada järgmist annust, kuid tuleb meeles pidada, et suurema sissejuhatava annuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal 	40 mg igal teisel nädalal

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

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

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

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Uveiid lastel

Soovitatav Halimatoz'i annus uveiidiga lastele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 5). Halimatoz'i manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus adalimumabiga raviga ilma samaaegse metotreksaatravita.

Tabel 5. Halimatoz'i annus uveiidiga lastel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
< 30 kg	20 mg igal teisel nädalal nädal kombinatsioonis metotreksaadiga
≥ 30 kg	40 mg igal teisel nädalal nädal kombinatsioonis metotreksaadiga

Halimatoz'iga ravi alustamisel võib üks nädal enne säilitusravi algust manustada küllastusannuse 40 mg patsientidele kehakaaluga < 30 kg või 80 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 30 kg. Puuduvad kliinilised andmed Halimatoz'i küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

Puudub Halimatoz'i asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav iga-aastaselt hinnata ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõik 5.1).

Haavandiline koliit lastel

Adalimumabi ohutus ja efektiivsus 4...17-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

Manustamisviis

Halimatoz'i manustatakse subkutaanselt.

Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Adalimumab on saadaval ka teiste tugevuste ja ravivormidena.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste 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 infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast Halimatoz'iga ravi ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi Halimatoz'iga 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 endemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Halimatoz'iga ravi riski ja kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt *Teised oportunistlikud infektsioonid*).

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

Tõsised infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

Enne Halimatoz' iga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinist ja röntgenülesvõtte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinistest ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Halimatoz' iga ravi alustada (vt lõik 4.3).

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

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

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne Halimatoz' iga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Halimatoz' iga tuleb samuti kaaluda 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 pole kinnitust leidnud.

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

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

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

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleks kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Halimatoz' i manustamine otsekohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Halimatoz'iga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi jooksul ja mõne kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed samaaegselt viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Halimatoz'iga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusvastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist 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. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Halimatoz'i kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Halimatoz'iga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Halimatoz'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines adalimumabi kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Adalimumabiga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsisest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Halimatoz'i manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega teostatud kliinilistes uuringutes täheldati TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest 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 esindasid hulka erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid pahaloomulisi kasvaja, 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 ilmnenu noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja Halimatoz'i samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakuline lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Halimatoz'iga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Halimatoz'iga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, 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 Halimatoz'iga. 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 kontrollgrupiga. 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 kolonoskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhistele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harvateatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Halimatoz'i kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Halimatoz'iga ravi lõpetamist tuleb kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel.

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 immuniseerimiskavale enne Halimatoz'iga ravi alustamist.

Patsientidele, kes kasutavad Halimatoz'i, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud 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 saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Halimatoz'i kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Halimatoz vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Halimatoz'iga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Halimatoz'iga võib põhjustada autoantikehade teket. Adalimumabiga pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Halimatoz'i kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb Halimatoz'iga ravi 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 raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanertsepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi korral nähtud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida anakinra ja teiste TNF-antagonistide kombinatsiooni kasutamisel. Seetõttu ei soovitata adalimumabi ja anakinrat omavahel kombineerida (vt lõik 4.5).

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoitmete avaldamiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abataseptiga) või teiste TNF-antagonistidega (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Halimatoz'iga ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada asjakohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga adalimumabi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

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

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Naatriumisaldus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 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 Halimatoz'iga ravi.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed suure arvu (ligikaudu 2100) raseduste kohta, mis olid eksponeeritud adalimumabile ja teadaolevalt lõppesid elüssünniga (sh rohkem kui 1500 esimesel trimestril eksponeeritud rasedust), ei näita väärearangute esinemissageduse suurenemist 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 väärearangutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

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

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

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale manustatud 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 seerumis. Suukaudsel manustamisel läbib immunoglobuliin G seedetraktis proteolüüsi ja selle biosaadavus on vähene. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega tohib Halimatoz'i raseduse ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Halimatoz mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Halimatoz'i manustamist võib tekkida peapööritus ja nägemine halveneda (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil keskses kontrolliga ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja enteesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radioloogilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi 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 ja luustiku valu.

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

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

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

Lapsed

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

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 6 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgest. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, 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 (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> infektsioon), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid, divertikuliit ¹⁾

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaarakuline vähk ja lamerakuline vähk), healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ 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 (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , Vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide sisalduse tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusihaapete sisalduse suurenemine, vere naatriumisisalduse kõrvalekalded, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ , treemor, neuropaatia
	Harv	Hulgisklerosis 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	Müokardinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeurüsm, arterite sulgus, tromboflebiit
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe, köha
	Aeg-ajalt	Kopsuarteri trombemboolia ¹⁾ , interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit, pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofagaalne refluksiaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia, näoturse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Maksaensüümide suurenenud aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiias, maksa steatoos, suurenenud bilirubiinisisaldus
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktiivatsioon ¹⁾ , autoimmuunhepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliativne lööve),
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ , urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia ¹⁾ , kihelus
	Aeg-ajalt	Õine higistamine, armid
	Harv	Mitmekujuline erüteem ¹⁾ , Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ , angioneurootiline turse ¹⁾ , kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne lupus
	Harv	Luupuselaadne sündroom ¹⁾
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, pürektsia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Halvenenud kuulmine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

Mädane hidradeniit

Patsientide puhul, kes said HS ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiid

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravi saanud patsientidest, võrreldes

7,2%-ga platseebo või aktiivse võrdlusravimi puhul. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

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

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

Kontrolliga ja avatud adalimumabi uuringutes täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaalsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükooos, koktsidioidmükooos, pneumotsüstitsit, kandidiaas, aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhete ilmnnes esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrolliga osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radioloogilise AS leiuks aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 adalimumabi saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (keskmise ravi kestus oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoomide esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel.

Kui kombineerida kontrolliga osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku-uuringutest, mille keskmiseks kestuseks on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravikestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu

1000 patsiendiaasta kohta. Mittermelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused 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 seerumiproovides uuriti reumatoidartriidi uuringutes I...V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kahel ilmsel tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. 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 aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 3,7% adalimumabiga ja 1,6% kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse suurenemine esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Adalimumabi III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2- kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud 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, esines ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosuppressante.

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

ALAT aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud adalimumabi III faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel.

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 esines ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l adalimumabiga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

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 ekspositsiooni 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% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes suurenenud ALAT aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Samas, turuletulekujärgselt on adalimumabi saavatel patsientidel teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksafunktsiooni häiretest, mis võivad eelneeda 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 infektsioosete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa), kaudu.

4.9. Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

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

Halimatoz on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Raviameti 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 sisalduse muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC₅₀ = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

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

RA uuringus I osales 271 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga 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). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

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

RA uuringus III osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatus 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 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 või 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 saama 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 monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätkufaasi, 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 uuringutes III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR vastus

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)

vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	platseebo/ MTX ^c n = 60	adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	platseebo n = 110	adalimumab ^b n = 113	platseebo / MTX ^c n = 200	adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20 6 kuud	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
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 manustamine 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 kestel.

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 1...2 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 monoterapia ja adalimumabi monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

Tabel 8
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

vastus	MTX n = 257	adalimumab n = 274	adalimumab / MTX n = 268	p-väärtus ^a	p-väärtus ^b	p-väärtus ^c
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 monoterapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- b. p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.
- c. p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja metotreksaadi monoterapia 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 saama 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%) ACR 70 ravivastus.

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoterapiat. adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja adalimumabi monoterapiast ($p < 0,001$), saavutades madala haiguse taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Vastus kahele monoterapiavormile oli sarnane ($p = 0,447$). 342 patsiendist, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoterapiat 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.

Radioloogiline vastus

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radioloogiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, eroosiivsuse astmes (erosion score) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi / metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radioloogilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 9).

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

Tabel 9
keskmised radioloogilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	platseebo / MTX ^a	adalimumab / MTX 40 mg igal teisel nädalal	platseebo / MTX- adalimumab / MTX (95% usaldusvahemik ^b)	p-väärtus
Sharp koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
erosiivsuse aste	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d 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 *rank*-analüüsil

^d liigesepilu kitsenemine

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

Tabel 10
keskmised radioloogilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n = 257 (95% usaldusvahemik)	adalimumab n = 274 (95% usaldusvahemik)	adalimumab / MTX n = 268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^c
Sharpi koguskoor	5,7 (4,2...7,3)	3,0 (1,7...4,3)	1,3 (0,5...2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
erosiivsuse aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-i skoor	2,0 (1,2...2,8)	1,3 (0,5...2,1)	0,5 (0...1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseerituna Sharpi koguskooris $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotreksaadi monoterapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning adalimumabi monoterapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, $p < 0,002$ ja 44,5%, $p < 0,001$).

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärasel, adekvaatses ja kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) puude indeksi, 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 lähteväärtusest 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF 36) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary (PCS) scores*) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

RA uuringus III enamus uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, säilitasid paranemise 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 monoterapiaga ja adalimumabi monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

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 paralleelgruppidega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 eluaastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 11.

Tabel 11
ptsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL LI faasis

vanusegrupp	ptsientide hulk algpunktis n (%)	Väikseim, keskmine ja suurim annus
4...7 aastat	31 (18,1)	10, 20 ja 25 mg
8...12 aastat	71 (41,5)	20, 25 ja 40 mg
13...17 aastat	69 (40,4)	25, 40 ja 40 mg

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalaks laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseeritavaks topeltplimedasse faasi ning said, kas adalimumabi 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste 6-st ACR põhilisest kriteeriumist ≥ 3 halvenemine algtasemest $\geq 30\%$, ≥ 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 12).

Tabel 12
pedACR 30 vastused JIA uuringus

grupp	MTX		ilma MTX'ta	
faas				
OL LI nädal 16				
pedACR 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 lõpuks ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
keskmine haiguse ägenemise aeg	> 32 nädal	20 nädal	> 32 nädal	14 nädal

^a ped 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 ilmnis ravivastus 16 nädalal (n = 144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 vastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanusegruppi 13 kuni 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 raviga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse Halimatoz'i kasutada kombinatsioonis MTX-ga või monoterapiiana patsientidel, kellel MTX-i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2)

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-1 mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m² kehapiina kohta, maksimaalse annusega 20 mg igal teisel nädalal ühekordse subkutaanse süstena vähemalt 24 nädala jooksul. Uuringu ajal kasutas enamik uuritavatest samaaegselt MTX, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA-sid.

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 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 ACR30) patsientidest (n = 27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekesuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid 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 (paistetud, mille põhjuseks ei olnud liigesedeformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigete arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtaasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -50,0%). Ägeda artriidiga liigete 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 teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigete arv, paistes liigete arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

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 [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) oli kõikides gruppides 6,3]. 79 (20,1%) patsienti raviti samaaegselt haigust modifitseerivate antireumaatiliste ainetega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid igal teisel nädalal subkutaanselt 40 mg adalimumabi täiendava 28 nädala jooksul. Isikud (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 järgnevatel 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 13).

Tabel 13
tõhususe vastused platseebokontrolliga AS uuringus – uuring I
nähtude ja sümptomite vähenemine

vastus	platseebo N = 107	adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
2. nädal	16%	42%***
12. nädal	21%	58%***
24. nädal	19%	51%***
ASAS 50		
2. nädal	3%	16%***
12. nädal	10%	38%***
24. nädal	11%	35%***
ASAS 70		
2. nädal	0%	7%**
12. nädal	5%	23%***
24. nädal	8%	24%***
BASDAI ^b 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 (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, topelt-pimedas, platseebokontrolliga AS uuringus II.

Radioloogilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

Adalimumab efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topelt-pimedas platseebokontrolliga uuringus radioloogilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga (nr-axSpA) patsientidel. Uuringus nr-axSpA I hinnati patsiente, kellel oli aktiivne nr-axSpA. Uuring nr-axSpA II oli ravi ärajätmise uuring aktiivse nr-axSpA patsientidel, kellel oli uuringus saavutatud remissioon adalimumab avatud raviga.

Uuring nr-axSpA I

Uuringus nr-axSpA I hinnati 185 patsiendil adalimumab annust 40 mg igal teisel nädalal randomiseeritud 12-nädalases topelt-pimedas platseebokontrolliga uuringus aktiivse nr-axSpA-ga patsientidel (raviga oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] adalimumabiga ravi saanud patsientidel 6,4 ja platseebot saanutel 6,5), kellel puudus piisav ravivastus MSPVA-de suhtes või esines talumatust vähemalt ühe 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 nr-axSpA nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga (vt tabel 14).

Tabel 14
ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I

topeltpime ravivastus 12. nädalal	platseebo N = 94	adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS osaline remissioon	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiivne haigus	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI niuderistluu liigestest ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI lülisambast ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Rahvusvaheline spondüloartriidi hindamise ühing (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

^b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*)

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ancylosing 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 *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 adalimumabiga ravi korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs-CRP ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravi saanud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRV) ja 104 (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

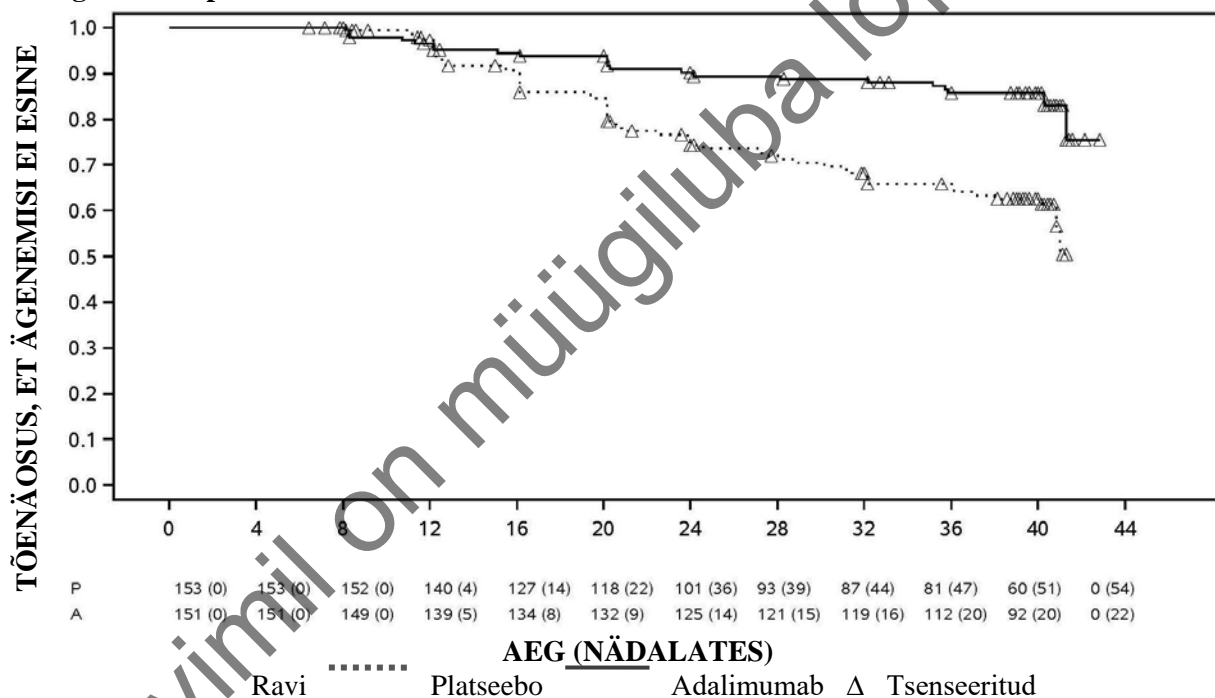
Tervisega seotud elukvaliteeti ja füüsilist funktsiooni hinnati HAQ-S ja SF-36 küsimustike abil. Platseeboga võrreldes esines adalimumabi puhul statistiliselt oluline HAQ-S üldskoori ja SF-36 füüsiliste komponentide skoori (PCS, *Physical Component Score*) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtaasemega võrreldes. Tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni paranemine püsis avatud jätku-uuringus ka 156. nädalal.

Uuring nr-axSpA II

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul. Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valgu) sisaldus. Patsiendid, kes saavutasid püsiva remissiooni vähemalt 12 nädalaga (N=305) (ASDAS < 1,3 16., 20., 24. ja 28. nädalal) avatud uuringuperioodil, randomiseeriti seejärel saama jätkuvat ravi 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal (N=152) või platseebot (N=153) veel 40 nädalat topeltpimedas platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu kogukestus 68 nädalat). Isikutel, kellel tekkis ägenemine topeltpimedas perioodi jooksul, oli lubatud üle minna vähemalt 12-nädalasele päästvale ravile 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kellel ei olnud tekkinud haiguse ägenemisi uuringu 68. nädalaks. Ägenemisenäitajaks defineeriti ASDAS $\geq 2,1$ kahel järjestikusel visiidil, mille vahele jäi neli nädalat. Topeltpimedas perioodi kestel ei esinenud haiguse ägenemisi suuremal protsendil adalimumab rühma patsientidest võrreldes platseeborühmaga (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (joonis 1).

Joonis 1: Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku haiguse ägenemiseni kulunud aja uuringus nr-axSpA II



Märkus: P = platseebro (riskipatsientide arv (ägenemised)); A = Adalimumab (riskipatsientide arv (ägenemised)).

68-st ägenemisega patsiendist, kes olid määratud ravi ärajätku 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.

68. nädalaks oli pidevat adalimumabiga ravi saanud patsientidel tõendatud statistiliselt olulisem aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite paranemine võrreldes nende patsientidega, kes olid uuringu topetpimedas perioodis määratud ravimi ärajätku rühma (tabel 15).

Tabel 15
Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

Topeltpime Ravivastused 68. nädalal	Platseebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a osaline remissioon	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktiivne haigus	33,3%	57,2%***
Osaline ägenemine ^d	64,1%	40,8%***

^a Rahvusvaheline spondüloartriidi hindamise ühing (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

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

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Osalise ägenemisenä defineeriti ASDAS $\geq 1,3$, kuid $< 2,1$ kahel järjestikusel visiidil.

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

Psoriaatiline artriit

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahe platseebokontrolliga uuringu käigus, 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 modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku-uuringuga, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Tänu väikesele uuritud patsientide arvule puuduvad küllaldased tõendid adalimumabi efektiivsusest anküloseeriva spondüliidilaadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

Tabel 16
ACR vastus platseebokontrolliga psoriaatilise artriidi uuringutes (protsent patsientidest)

vastus	PsA uuring I		PsA uuring II	
	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 metotreksaadiga ravi korral kui ilma selleta. ACR vastused säilisid avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radioloogilisi muutusi. Röntgenülesvõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadest uuringu alguses (*baseline*) 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 (*modified total Sharp score*, mTSS), mis sisaldas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharpi koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

Adalimumabiga ravi pidurdas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna algtasemelt keskmise mTSS järgi (keskväärtus ± standardhälve) $0,8 \pm 2,5$ platseebogrupis (24. nädalal) ja $0,0 \pm 1,9$; $p < 0,001$ adalimumabi grupis (48. nädalal).

Uuringus osalenutest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei ilmnenu radioloogilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani ($n = 102$), 84%-l ei ilmnenu radioloogilist 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 täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul said patsiendid platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algannusele järgneval nädalal. Pärast 16 nädala pikkust ravitsükli liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsükli B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada \geq PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsükli A, randomiseeriti uuesti tsükli C ning said 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal, veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade läbiv keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja ravieelne arsti üldhinnang (*Physician's Global Assessment*, PGA) skoor oli „mõõdukas” (53% katsealustest) kuni „raske” (41%) või „väga raske” (6%).+

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja siit 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 kauem kui 16 nädala jooksul ei ole. Patsientidel, kes said MTX-i ning saavutasid \geq PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravigruppe läbivalt keskmine PASI algtase oli 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kerge” ($< 1\%$) „mõõdukani” (48% katsealustest) „raskeni” (46%) ja „väga raskeni” (6%).

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

Psoriaasi uuringutes I ja II, oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 tulemuse algtasemelt 16. nädalaks (vt tabelid 17 ja 18).

Tabel 17
Ps uuring I (REVEAL) – efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	platseebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	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 <i>versus</i> platseebo		

Tabel 18
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 <i>versus</i> platseebo			
^b p < 0,001 adalimumab <i>versus</i> metotreksaat			
^c p < 0,01 adalimumab <i>versus</i> platseebo			
^d p < 0,05 adalimumab <i>versus</i> metotreksaat			

Psoriaasi uuringus I, 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega, re-randomiseeriti platseebo suhtes 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist” (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas <PASI 50 tulemuse võrreldes algtasemega, minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusu, võrreldes 33. nädalaga). Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast re-randomiseerimist platseebole ülemineku tõttu, osalesid avatud jätku-uuringus 38% (25/66) ja 55% (36/66) saavutasid PASI 75 tulemuse vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

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

347 stabiilse vastusega patsienti osalesid ravi lõpetamise ja korduvravi hindamise avatud jätku-uuringus. Mitteravi perioodil psoriaasi sümptomid naasesid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas” või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud mitteravi perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kes said korduvravi, saavutasid PGA tulemuse „puhas” või „minimaalne” pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata taastekkest mitteravi perioodil (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud mitteravi perioodil). Kordusravi ajal täheldati mitteravi eelsele perioodile sarnast ohutusprofili. Oluline paranemine 16. nädalal algtasemest, võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX’ga (uuring II) oli näidatud, kasutades DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Uuringus I paranemine füüsilise ja vaimse komponendi summaarsetes tulemustes SF-36’s olid samuti platseeboga võrreldes statistiliselt olulised.

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

Psoriaasi uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72-l patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said 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 hulk adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% versus 4,3% (P = 0,014)).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg adalimumabi, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud adalimumabiga ravi veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse 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 19). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA \geq 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja \geq 5% [40% patsientidest]).

Tabel 19
psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

tulemusnäitaja	nädal 16 platseebokontrolliga		nädal 26 platseebokontrolliga		nädal 52 avatud
	platseebo N = 108	adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	platseebo N = 108	adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja paranemine \geq 2 raskusastme võrra (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. platseebo					

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

Naastuline psoriaas lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-l vähemalt 4-aastaselt lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Psoriasis Global Assessment*, psoriaasi üldhinnang) \geq 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) \geq 20 või \geq 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) sagedasem nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati) (tabel 19).

Tabel 20:
naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX ^a N = 37	adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: puhas/minimaalne ^c	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 topeltperioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 inimesel 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 inimesel 19-st).

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

Mädane hidradeniit

Adalimumabiga ravi ohutust ja tõhusust hinnati juhuslikustatud topeltperioodides platseebo kontrollgrupiga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt HS 3-kuulise süsteemse antibiootikumiga ravi talumatus, vastunäidustus või puudulik ravivastus. HS-I ja HS-II patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise nooduliga.

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal platseebo või adalimumabi algannuse 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 perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo, nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodi B saama adalimumabi 40 mg igal nädalal.

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

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

Kliiniline vastus

Põletikulise lööbe vähenemist ning abstsesside suurenemise vältimist ja eritise fistuleid hinnati mädase hidradeniidi kliinilise vastuse abil (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR; vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suurenda abstsesside arv ning eritise fistulite hulk algtasemega võrreldes). HS-ga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvilise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist 11-punktilise väärtusega skaalal algtaseme skooriga 3 või enam.

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCR-i. Uuringus HS-II koges 12. ravinädalal oluliselt suurem hulk patsiente kliiniliselt olulist HS-ga seotud nahavalu vähenemist (vt tabel 21). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

Tabel 21:
Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal HS uuringutes I ja II

	HS I uuring		HS II uuring	
	platseebo	adalimumab 40 mg igal nädalal	platseebo	adalimumab 40 mg igal nädalal
<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% nahavalu vähenemine ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* $P < 0,05$,

*** $P < 0,001$, adalimumab *versus* platseebo

^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.

^b Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3 , põhinedes arvilisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu.

Adalimumabiga ravi 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritise fistulite halvenemise riski oluliselt. Uuringutes HS-I ja HS-II koges esimese 12 ravinädala jooksul adalimumabi grupiga võrreldes platseebo grupis abstsesside (vastavalt 11,4% vs. 23,0%) ja eritise fistulite (vastavalt 13,9% vs. 30,0%) halvenemist ligikaudu kahekordne hulk patsiente.

Võrreldes platseeboga saavutati algtasemest 12. ravinädalani olulisem paranemine nahaspetsiifilise tervise seotud elukvaliteedis, mida mõõdeti Dermatoloogilise Elukvaliteedi Suhtarvuga (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; HS-I ja HS-II uuringutes), patsiendi üldises rahulolus raviskeemiga, mida mõõdeti Ravi Rahulolu Küsimustikuga (Ravimid) (TSQM; HS-I ja HS-II uuringutes), ning füüsilises tervises, mida mõõdeti SF-36 füüsiliste komponentide kogukooriga (HS-I uuringus).

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal 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 22).

Tabel 22:
patsientide^a hulk, kes saavutasid HiSCR^b 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 esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt adalimumabiga ravi, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikema kestusega ravi adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal kokku 96 nädala jooksul ei toonud kaasa mingeid uusi ohutuslaseid leide.

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS-I ja HS-II adalimumabiga ravi 12. nädalal katkestati, taastus HiSCR määr 12 nädalat pärast ravi taasalustamist adalimumabiga annuses 40 mg igal nädalal tasemeni, mida täheldati enne ravi katkestamist (56,0%).

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 demonstreeritud 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

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topelpimedates 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 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist; 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. Esmase ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI \geq 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal 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 23.

Tabel 23
kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon
(patsientide protsent)

	CD uuring I: infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	platseebo N = 74	adalimumab 80/40 mg N = 75	adalimumab 160/80 mg N = 76	platseebo N = 166	adalimumab 160/80 mg N = 159
4. nädal					
kliiniline 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 160/80 mg grupis.

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnis ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 24. 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 24
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 vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
patsiendid steroididevabal paranemisel \geq 90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N = 170	N = 172	N = 157
kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
patsiendid steroididevabal paranemisel \geq 90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** p < 0,02 adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a nendest, kes saavad ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud vastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega, ravivastuse 12. nädalaks. 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 kolme aasta vältel. Vastavalt 88-1 ja 189-1 patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline vastus (CR-100) säilis vastavalt 102-1 ja 233-1 patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine haiguspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumab 80/40 mg või 160/80 mg võrreldes platseeboga; sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebogrupiga.

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192-1 lapsel vanusevahemikus 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. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1 : 1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on toodud tabelis 25.

Tabel 25
säilitusskeem

patsiendi kehamass	madal annus	standardannus
< 40 kg	10 mg igal teisel nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	20 mg igal teisel nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline 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 algväärtusega) määrad on toodud tabelis 26. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 27.

Tabel 26
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 27
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 uuritav 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 ravigrupis.

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

Sada patsienti (n = 100) laste CD uuringust jätkas osalemist avatud pikaajalises jätku-uuringus. Pärast 5 aastat kestnud adalimumabiga ravi 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

Adalimumabi korduva annuse ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivse 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 anti 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 grupi patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 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 patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati paranemise induktsiooni 8. nädalal ning paranemise säilimist 52. nädalal.

Patsiendid, kelle ravi alustati 160/80 mg annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% vs. 9%, $p = 0,031$) ja uuringus UC-II (17% vs. 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 28.

Tabel 28
ravivastus, kliiniline paranemine ja limaskesta paranemine uuringus UC-II
(patsientide protsent)

	platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal
52. nädal	N = 246	N = 248
kliiniline ravivastus	18%	30%*
kliiniline paranemine	9%	17%*
limaskesta paranemine	15%	25%*
steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8. ja 52 nädal		
püsiv ravivastus	12%	24%**
püsiv paranemine	4%	8%*
püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1 ;

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

* $p < 0,05$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

** $p < 0,001$ adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

^a nendest, kes saavad ravi alguses ka kortikosteroide

Kõigist patsientidest, kes olid saavutanud ravivastuse 8. nädalal, oli 52. nädalal ravivastus 47%-l, remissioon 29%-l, limaskestade paranemine 41%-l ja 20% olid püsinud steroidivabas remissioonis ≥ 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 remissiooni 3% platseebot ja 10% adalimumabi saanud patsientidest.

Uuringutes UC-I ja UC-II osalenud patsientidel oli võimalus osaleda pikaajalises avatud jätku-uuringus (UC-III). Osalise Mayo skoori alusel püsis 3-aastase adalimumabiga ravi järel kliiniline remissioon 75%-l (301/402) patsientidest.

Haiglaravi sagedus

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 vs. 0,26 ühe patsiendiaasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsiendiaasta kohta vs. 0,22 ühe patsiendiaasta kohta.

Elukvaliteet

Uuringus UC-II saavutati adalimumabiga ravi korral IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) skoori paranemine.

Uveiid

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). Patsiendid said 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 aktiivse uveiidiga patsienti hoolimata ravist kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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 platseebot saanud patsientidega võrreldes (vt tabel 29). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

Tabel 29
aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

analüüsravi	N	eba- õnnestumine N (%)	Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR-i CI 95% ^a	p-väärtus ^b
aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I						
esmane analüüs (ITT)						
platseebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	< 0,001
aeg ravi ebaõnnestumiseni 2. nädalal või pärast seda uuringus UV II						
esmane analüüs (ITT)						
platseebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

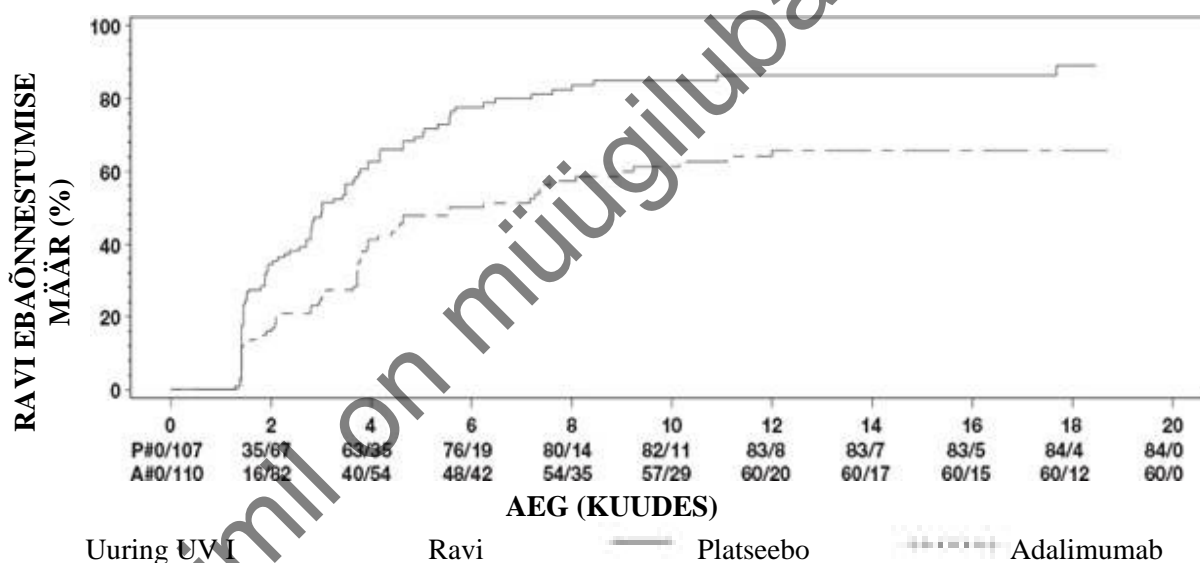
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

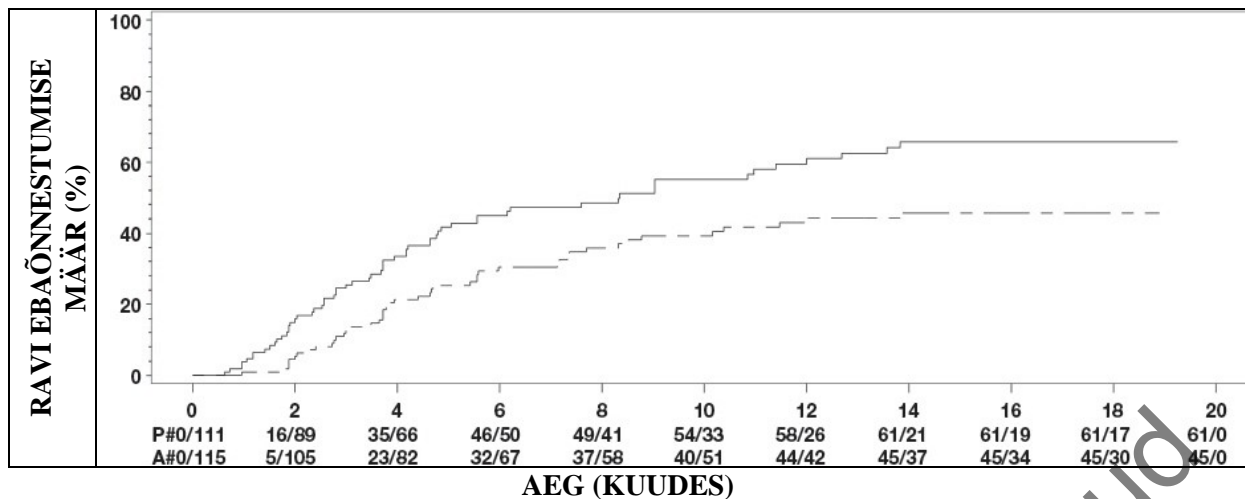
^a HR adalimumabi vs. platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^b 2-poolne P-väärtus logaritmilisest astaktestist.

^c NE = mittehinnatav. Juhtum tekkis vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

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)





Uuring UV II Ravi — Platseebo 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 arviliselt adalimumabi kasuks.

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364 patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 78-nädalase avatud adalimumab-ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentse faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste $\leq 0,5+$, klaaskeha hägususe aste $\leq 0,5+$) kaasneva steroidiannusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentse faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. 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 arviliselt 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 arviliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Uveiid lastel

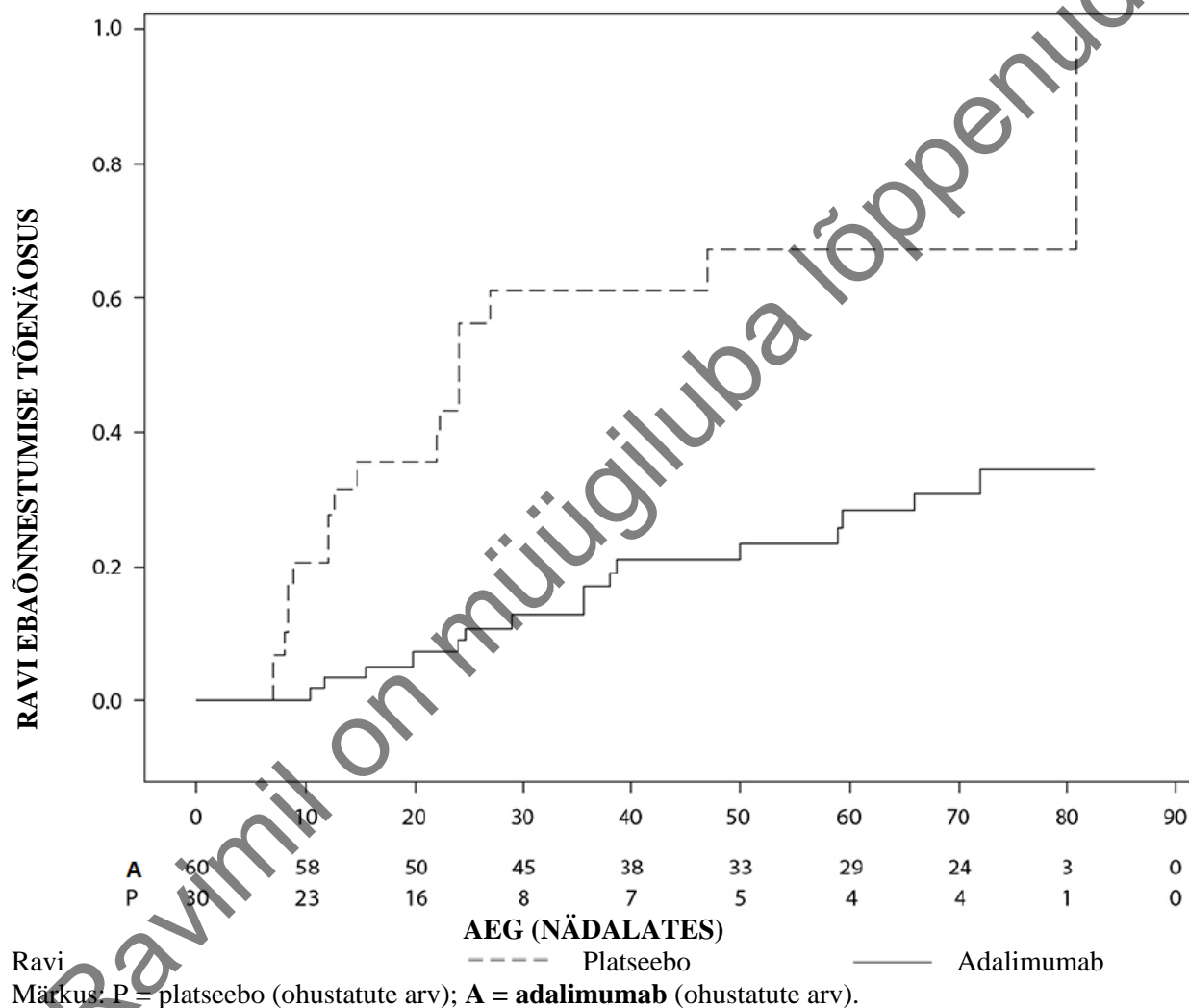
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltblinditud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anteriorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati 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 1, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboravi saanud isikutel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud isikutel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski; 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49])

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



Immunogeensus

Adalimumabiga ravi ajal võivad moodustuda adalimumabivastased antikehad. Adalimumabivastaste antikehade moodustumine on seotud adalimumabi suurenenud kliirensi ja vähenenud efektiivsusega. Puudub ilmne korrelatsioon adalimumabivastaste antikehade olemasolu ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada referentsravimiga, mis sisaldab adalimumabi, läbi viidud uuringute tulemusi haavandilise koliidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal täiskasvanud reumatoidartriidiga (RA) 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 iganädalaselt.

Pärast 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) nahaalust manustamist igal teisel nädalal poliartikulaarse juveniilse reumatoidartriidiga patsientidele (JIA) vanuses 4 kuni 17 aastat oli keskmine läbiv (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48 nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas 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.

Poliartikulaarse 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 (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientide adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 µg/ml ja samaaegse metotreksaatravi korral 11,8 ± 4,3 µg/ml.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsioon 5 µg/ml adalimumabiga monoteeraapia 40 mg igal teisel nädalal ravikuuri ajal.

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

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

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, minimaalsed adalimumabi plasmakontsentratsioonid ligikaudu 7...8 µg/ml teisel ja neljandal nädalal. Keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon 40 mg adalimumabi iganädalase manustamise raviskeemi korral 12...36. nädalal oli ligikaudu 8...10 µg/ml.

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks HS-iga 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 HS-iga noorukitele on 40 mg igal teisel nädalal. Kuna adalimumabi ekspositsiooni võib mõjutada keha suurus, võib suurema kehakaalu ja ebapiisava ravivastusega noorukitel suurendada annust täiskasvanutele soovitatava annuseni 40 mg igal nädalal.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse 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 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi gruppidesse 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 (\pm SD) minimaalne sisaldus seerumis oli 15,7 \pm 6,6 µg/ml patsientidel kehamassiga \geq 40 kg (160/80 mg) ja 10,6 \pm 6,1 µg/ml patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuritavatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine (\pm SD) minimaalne sisaldus 52. nädalal 9,5 \pm 5,6 µg/ml standardannuse grupis ja 3,5 \pm 2,2 µg/ml madala annuse grupis. Keskmine minimaalne sisaldus püsis uuritavatel, kes jätkasid adalimumabiga ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Uuritavatel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine (\pm SD) sisaldus seerumis 52. nädalal 15,3 \pm 11,4 µg/ml (40/20 mg igal nädalal) ja 6,7 \pm 3,5 µg/ml (20/10 mg igal nädalal).

Haavandilise koliidiga patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi 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.

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

Adalimumabi ekspositsiooni 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 kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

Populatsiooni farmakokineetika ja farmakokineetika/farmakodünaamika mudelis ja simulatsioonil leiti, et adalimumabi kontsentratsioonid ja efektiivsus patsientidel, kes said ravi 80 mg annusega igal teisel nädalal, olid võrreldavad 40 mg manustamisega igal nädalal (sh reumatoidartriidi, mädase hidradeniidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve või psoriaasiga täiskasvanud patsiendid, noorukite mädase hidradeniidiga patsiendid ja \geq 40 kg kehakaaluga Crohni tõvega lapsed).

Ekspositsiooni seos ravivastusega laste vanuserühmas

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

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul ekspositsiooni 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.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Embrüo-loote arengutoksilisus/perinataalse arengu uuring on teostatud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9...17 makaaki/grupis) ning ei ilmnenud adalimumabist tingitud kahjulikku toimet loodetele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivatele neutraliseerivatele antikehadele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Adipiinhape
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumkloriid
Mannitool
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida eeltäidetud süstal / pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult. Mitte raputada.

Üksikut Halimatoz'i eeltäidetud süstalt / pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 21 päeva. Eeltäidetud süstalt / pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 21 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Halimatoz 20 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas

Halimatoz 20 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas (I tüüpi klaas), millel on kummistopper ja roostevabast terasest nõel automaatse nõelakaitsega koos sõrmeääriku, kummist nõelakorgi ja plastist kolviga, sisaldab 0,4 ml lahust.

2 eeltäidetud süstalt blisterpakendis.

Halimatoz 40 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas

Halimatoz 40 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas (I tüüpi klaas), millel on kummistopper ja roostevabast terasest nõel automaatse nõelakaitsega koos sõrmeääriku, kummist nõelakorgi ja plastist kolviga, sisaldab 0,8 ml lahust.

1 ja 2 eeltäidetud süstalt blisterpakendis.

Mitmikpakend, mis sisaldab 6 (3 kahest pakki) eeltäidetud süstalt blisterpakendis.

Halimatoz 40 mg süstelahus üheannuselises SensoReady pensüstlis

Halimatoz on üheannuselises pensüstlis, mis on kolmnurkse kujuga pliiats läbipaistva akna ja sildiga (SensoReady pensüstel). Pensüstlis oleval süstlal (I tüüpi klaas) on roostevabast terasest nõel, sisemine kummist nõelakork ja kummistopper, mis sisaldab 0,8 ml lahust.

1 ja 2 pensüstlit blisterpakendis.

Mitmikpakend, mis sisaldab 6 (3 kahest pakki) pensüstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täielik kasutusjuhend on toodud pakendi infolehe lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8 MÜÜGILOA NUMBRID

Halimatoz 20 mg süstelahus nõelakaitsega eeltäidetud süstlas
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg süstelahus nõelakaitsega eeltäidetud süstlas
EU/1/18/1288/001
EU/1/18/1288/002
EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis
EU/1/18/1288/004
EU/1/18/1288/005
EU/1/18/1288/006

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2018

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. **BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Catalent Biologics
1300 S. Patterson Drive
Bloomington
Indiana
47403
USA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPARAADI 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 Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Patsiendi teabekaardid sisaldavad järgmisi põhielemente:

- et ravi Halimatoz'iga võib suurendada potentsiaalseid riske, mis on seotud järgmistega:
 - infektsioonid, kaasa arvatud tuberkuloos;
 - vähkasvajad;
 - närvisüsteemi probleemid;
 - vaktsineerimised.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Halimatoz 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,4 ml eeltäidetud süstal sisaldab 20 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdrosiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

2 eeltäidetud süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida eeltäidetud süstlad välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/007 2 eeltäidetud süstalt

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Halimatoz 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 20 mg
süstelahus
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SANDOZ a Novartis Division

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

s.c.
20 mg / 0,4 ml

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Halimatoz 20 mg süste
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Ravimil on müügijuba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 eeltäidetud süstal

2 eeltäidetud süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida eeltäidetud süstlad välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/001 1 eeltäidetud süstal
EU/1/18/1288/002 2 eeltäidetud süstalt

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

Mitmikpakend: 6 (3 kahest pakki) eeltäidetud süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstlad välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/003 6 eeltäidetud süstalt (3 kahest pakki)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

2 eeltäidetud süstalt

Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstlad välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/003 6 eeltäidetud süstalt (3 kahest pakki)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml
süstelahus
adalimumab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SANDOZ a Novartis Division

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

s.c.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Halimatoz 40 mg süste
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Ravimil on müügijuba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 pensüstel (SensoReady)

2 pensüstlit (SensoReady)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida pensüstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/004 1 pensüstel
EU/1/18/1288/005 2 pensüstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

Mitmikpakend: 6 (3 kahest pakki) pensüstlit (SensoReady)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/006 6 pensüstlit (3 kahest pakki)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

2 pensüstlit (SensoReady)

Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1288/006 6 pensüstlit (3 kahest pakki)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Halimatoz 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml
süstelahus
adalimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile
Halimatoz 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie laps seda ravimit kasutama hakkab, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne teie lapse Halimatoz'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti enda või lapsega kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast oma lapse viimast Halimatoz'i süstet.
- 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 sarnased.
- Kui teie lapsel 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 Halimatoz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps kasutab Halimatoz'i
3. Kuidas Halimatoz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Halimatoz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Halimatoz ja milleks seda kasutatakse

Halimatoz sisaldab toimeainet adalimumab, mis on organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile) toimiv ravim.

Halimatoz'i kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- naastuline psoriaas lastel;
- Crohni tõbi lastel;
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik lastel.

Halimatoz'i toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad kehas spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis esineb eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul organismis suurtes kogustes. Seondues TNF α -ga blokeerib Halimatoz selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis avalduvad lapsepõlves.

Halimatoz'i kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Halimatoz'i.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline 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.

Halimatoz'i kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale kantavad ravimid ja UV-kiirgusega tehtud ravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Halimatoz'i kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6...17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teie lapsele võidakse esmalt anda teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, võidakse teie lapsele anda tema Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Halimatoz'i toimeel põletik väheneb.

Halimatoz'i kasutatakse kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

Teie lapsele võidakse esmalt anda teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teie lapsele tema haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

2. Mida on vaja teada enne Halimatoz'i kasutamist

Halimatoz'i ei tohi kasutada

- kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie laps põeb rasket infektsiooni, kaasa arvatud aktiivset tuberkuloosi, sepsist (veremürgistus) või teisi oportunistlikke infektsioone (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud nõrgenenud immuunsüsteemiga). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Halimatoz'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergiline reaktsioon

- Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Halimatoz'i süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teie lapsel esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Halimatoz'i kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Halimatoz'iga ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie lapse kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavalised infektsioonitekitajad ja sepsis (veremürgistus). 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 Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte kontrollib arst teie last enne Halimatoz'iga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist koos skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse pasiendi teabele. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui ta on olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui teie laps on saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Reisiinfektsioon / korduv infektsioon

- Teavitage oma arsti, kui teie laps elab või reisib piirkonnades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on tavapärased.
- Teavitage arsti sellest, kui teie laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Informeerige oma arsti, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teie lapsel on aktiivne HBV infektsioon või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst peab teie last HBV suhtes testima. Adalimumab võib HBV infektsiooni reaktiveerida selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtab teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgia või probleemid hammastega

- Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et teie laps kasutab Halimatoz'i. Teie arst võib soovitada Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teie lapsel on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat kihti), nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Halimatoz'i kasutada või ravi Halimatoz'iga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elus, kuid nõrgestatud haigust põhjustavaid baktereid või viiruseid ja neid ei tohi Halimatoz'i kasutamise ajal manustada, sest nad võivad põhjustada infektsioone. Palun pidage lapse enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Halimatoz'iga ravi alustamist.
-
- Kui teie laps saab raseduse Halimatoz'i, võib tema lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast tema viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite tema lapse arstile ja teistele arstidele oma lapse raseduse aegselt Halimatoz'iga ravist, et nad saaksid otsustada millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust. Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ja ta saab ravi Halimatoz'iga, peab arst hoolikalt jälgima südamepuudulikkuse seisundit. Kui teie lapsel tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.

Palavik, hematoomid, veritsus või kahvatu välganägemine

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik või kui tal tekib kergesti sinikaid või verejookse või ta on väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Kasvaja

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi 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 või leukeemia (vererakkude ja luuüdigaga seotud kasvajakasv) tekkeks. Kui teie laps võtab Halimatoz'i, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile kui teie laps võtab asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Halimatoza'iga.
- Lisaks on adalimumabi kasutataval patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha kolded või muutub vanade kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF α blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF α blokaatoriga on sobiv.

Autoimmuunhaigused

- Harvadel juhtudel võib ravi Halimatoz'iga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Halimatoz'i alla 2 aasta vanustele poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 4 aasta vanustele lastele, kellel on laste naastuline psoriaas või laste haavandiline koliit.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 6 aasta vanustele lastele, kellel esineb laste Crohn'i tõbi.
- Ärge kasutage 40 mg eeltäidetud süstalt, kui soovitatud on teisi annuseid kui 40 mg.

Muud ravimid ja Halimatoz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid.

Halimatoz'i võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidhormoonide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Halimatoz'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Adalimumabi ja ka teiste TNF blokaatorite kombineerimine anakinra või abataseptiga võib suurendada infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide, ja muude interaktsioonide tekkeriski. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Teie laps peab teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi Halimatoz'iga.
- Kui teie laps on rase, arvab end olevat rase või kavatses rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu tema arstiga.
- Halimatoz'i tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusturingu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, mille korral sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.
- Halimatoz'i võib kasutada imetamise ajal.
- Kui teie laps saab Halimatoz'i raseduse ajal, võib tema lapsel esineda suurenenud risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne tema lapse vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele arstidele tema raseduse aegsest Halimatoz'iga ravist (lisateavet vaktsiinide kohta vaadake vaktsineerimist puudutavast lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Halimatoz mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Halimatoz'i manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Halimatoz sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Halimatoz'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Halimatoz on saadaval 40 mg pensüstli ja 20 mg ning 40 mg eeltäidetud süstaldega patsientidele 20 mg või 40 mg täisannuse manustamiseks.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata

Naastuline psoriaas lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi 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 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	ei kohaldata

Crohni tõbi lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	<p>Algannus 80 mg (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), seejärel 40 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena ööpäevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst 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	<p>Algannus 40 mg, edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst suurendada annust 20 mg ni igal nädalal.

Mitteinfektsioosne uveiid lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 80 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.

Manustamisviis ja -tee

Halimatoz'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpsed juhised, kuidas Halimatoz'i süstida, on toodud lõigus 7 „**Kasutusjuhend**“.

Kui te kasutate Halimatoz'i rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Halimatoz'i kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite lapsele rohkem ravimit, kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Halimatoz'i kasutada

Kui te unustate oma last süstida, manustage Halimatoz'i järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Halimatoz'i kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos teie lapse arstiga. Ravi lõpetamisel võivad haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Halimatoz'i süsti.

Järgmiste allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse sümptomite korral tuleb otsekohe otsida meditsiinilist abi:

- tõsine lööve, nõgestõbi; näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb **arsti informeerida niipea kui võimalik**:

- infektsiooninäht ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või, kõha;
- närviprobleemi sümptomid, nagu „sipelgate jooksmise tunne“, tuimus, kahelinägemine või, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi nähud, nagu külm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud adalimumabi kasutamisel:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 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;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni nähud (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (kompaktne paistetuse hüübinud verrega);
- 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;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab mõjutatud koe paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebatavalised 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);
- vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (nahavähi tüüp);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisund nimega sarkoidoos);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva ladestumine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide immuunhäire);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvi põletik ja Guillain-Barré sündroom ehk seisund, mis võib põhjustada lihaskõrkkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus (auk soole seinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohhtlikud reaktsioonid gripilaadsete sümptomide ja villilise lööbega);

- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal sisaldus veres;
- punaliblede madal sisaldus veres;
- lipiidide suurenenud sisaldus veres;
- maksaensüümide suurenenud aktiivsus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres;
- vereliistakute madal sisaldus veres;
- suurenenud kusihappesisaldus veres;
- ebanormaalne naatriumisisaldus veres;
- madal kaltsiumisisaldus veres;
- madal fosfaatidesisaldus veres;
- kõrge veresuhkru sisaldus;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumisisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

Hary (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide hulk.

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 teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Halimatoz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Mitte raputada.

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Halimatoz'i eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb eeltäidetud süstal ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem külmkappi tagasi pandud. Märkige üles kuupäev, millal eeltäidetud süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Halimatoz sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Abiained on adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Halimatoz'i välja näeb ja pakendi sisu

Lastel kasutamiseks mõeldud 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas on 0,4 ml selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Halimatoz on ühekordselt kasutatavas läbipaistvas (I tüüpi klaas) süstlas, millel on roostevabast terasest nõel nõelakaitsega koos sõrmeääriku, kummist nõelakorgi ja plastist kolvivardaga, sisaldades 0,4 ml lahust.

Pakend sisaldab 2 eeltäidetud Halimatoz süstalt.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Halimatoz on saadaval eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina (SensoReady).

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: +353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Latvija

Sandoz d.d. Pārštāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 892 006

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

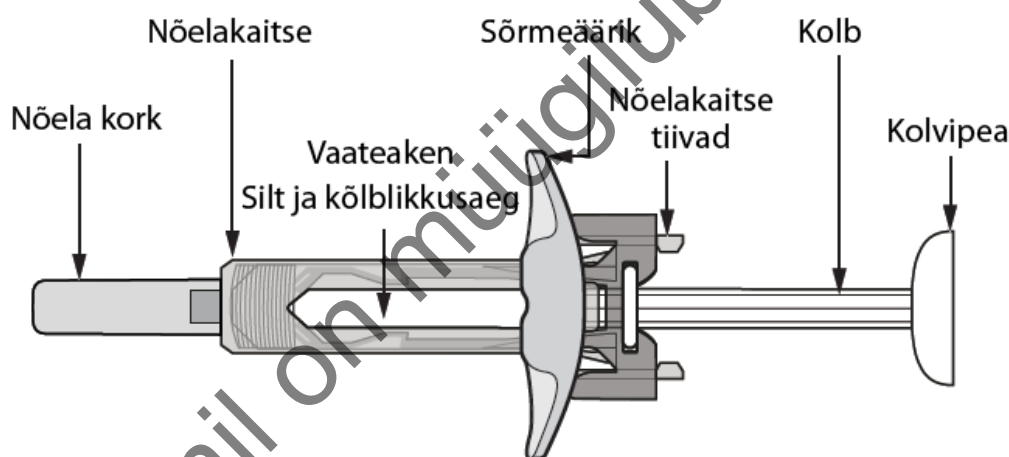
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Võimalike infektsioonide vältimiseks ja ravimi õigeks kasutamiseks on oluline järgida antud juhiseid.

Enne Halimatoz'i süstimist lugege, mõistke ja järgige antud juhiseid. Enne esimest korda kasutamist peab teile tervishoiuteenuse osutaja näitama, kuidas Halimatoz'i õigesti ette valmistada ja süstida, kasutades selleks eeltäidetud süstalt. Küsimuste korral pöörduge tervishoiuteenuse osutaja poole.

Teie Halimatoz'i ühekordne eeltäidetud süstal nõelakaitse ja lisatava sõrmeäärrikuga



Joonis A: Halimatoz'i eeltäidetud süstal nõelakaitse ja lisatava sõrmeäärrikuga

Tähtis on, et te:

- **ei ava** välispakendit enne, kui olete valmis süstalt kasutama.
- **ei kasuta** süstalt, kui blisterpitserid on katki, sest see ei pruugi olla kasutamiseks ohutu.
- **kunagi ei jäta** süstalt valveta, kus teised võivad seda rikkuda.
- **ei raputa** süstalt.
- **ei kasuta** süstalt, kui see kukkus maha ja näeb kahjustatud välja või see kukkus maha ilma nõelakorgita.
- **ei eemalda** nõelakorki varem, kui vahetult enne süstet.
- olete ettevaatlik, et **mitte puutuda** nõelakaitse tiibu enne kasutamist. Nende puutumine võib põhjustada kaitse liiga varast aktiveerumist. **Ärge eemaldage** sõrmeäärrikuid enne süstet.
- süstite Halimatoz'i 15...30 minutit pärast külmkapist väljavõtmist, et süste oleks mugavam.
- viskate kasutatud süstla ära kohe pärast kasutamist. Ärge taaskasutage süstalt. Vt „**4. Kasutatud süstalde käitlemine**“ kasutusjuhendi lõpus.

Kuidas Halimatoz'i säilitada?

- Hoidke süstalde välispakendit külmkapis (2°C ... 8°C).
- Vajaduse korral (näiteks reises) võib Halimatoz'i säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb eeltäidetud süstal ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem külmkappi tagasi pandud. Märkige üles kuupäev, millal eeltäidetud süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.
- Hoidke süstlaid originaalpakendis kuni kasutamiseni, valguse eest kaitstult.
- Ärge hoidke süstlaid ekstreemses kuumuses ega külmas.
- Ärge laske süstaldel külmuda.

Hoidke Halimatoz ja kõik ravimid laste eest kättesaamatus kohas.

Mida on süsteks vaja?

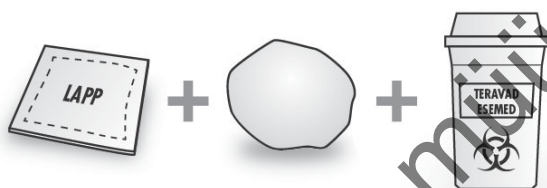
Paigutage järgmised esemed puhtale tasasele pinnasele.

Halimatoz'i pakendis on kaasas:

- Halimatoz'i eeltäidetud süstal(süstlad) (vt Joonis A). Iga süstal sisaldab 20 mg / 0,4 ml Halimatoz'i.

Pakendis ei ole (vt joonis B):

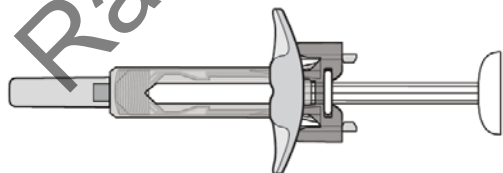
- Alkoholilapp
- Vatitups või marli
- Teravate esemete anum



Joonis B: pakendis ~~mitte~~sisalduvad esemed

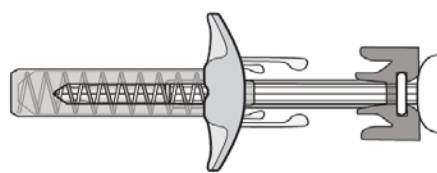
Vt „4. Kasutatud süstalde käitlemine“ kasutusjuhendi lõpus.

Enne süstet



Joonis C: nõelakaitse ei ole aktiveeritud – süstal on valmis kasutamiseks

- Selle seisundi korral nõelakaitse **EI OLE AKTIVEERITUD**.
- Süstal on kasutamiseks valmis (vt joonis C).



Joonis D: nõelakaitse on aktiveeritud – mitte kasutada

- Selle seisundi korral on nõelakaitse **AKTIVEERITUD**.
- Süstalt **MITTE KASUTADA** (vt joonis D).

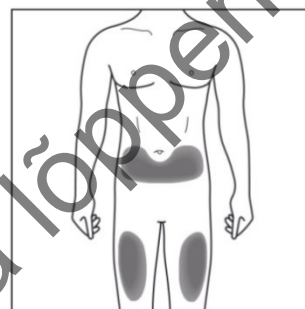
Süstla ettevalmistamine

- Mugavamaks süsteks võtke süstalt sisaldav blister külmkapist välja ja jätke see avamata kujul tööpinnale 15...30 minutiks, et see saavutaks toatemperatuuri.
- Võtke süstal blistrist välja.
- Vaadake vaateaknasse. Lahus peaks olema värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni kergelt läbipaistmatu. Kui näete osakesi ja/või värvimuutust, ärge seda kasutage. Kui teile teeb lahuse välimus muret, võtke abi saamiseks ühendust apteekriga.
- Ärge kasutage süstalt, kui see on katki või nõelakaitse on aktiveeritud. Tagastage süstal ja selle pakend apteegile.
- Vaadake süstla kõlblikkusaega (EXP). Ärge kasutage süstalt, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Võtke apteekriga ühendust, kui süstal ei vasta mis tahes ülaltoodud kontrollitavale punktile.

1. Süstekoha valimine:

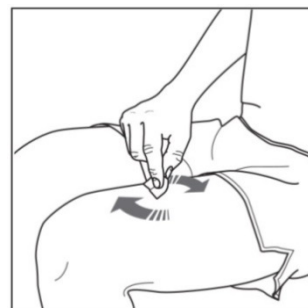
- Soovitatav süstekoht on reie eesmine osa. Samuti võite kasutada alakõhtu, kuid mitte 5 cm ulatuses naba ümbrusest (vt joonis E).
- Iga kord, kui süste teete, valige erinev koht.
- Ärge süstige kohta, kus nahk on tundlik, sinine, punane, ketendav või kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi. Kui teil on psoriaas, ÄRGE süstige otse psoriaasi naastu sisse.



Joonis E: valige süstekoht

2. Süstekoha puhastamine:

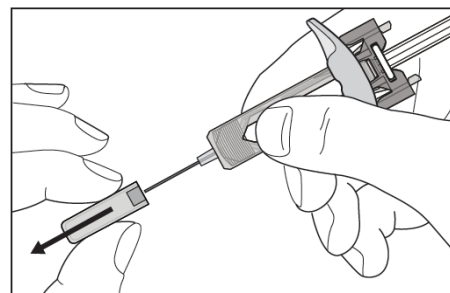
- Peske käed korralikult seebi ja veega.
- Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega ringjate liigutustega. Enne süstet laske kuivada (vt joonis F).
- Ärge puutuge puhast ala enne süstet.



Joonis F: puhastage süstekoht

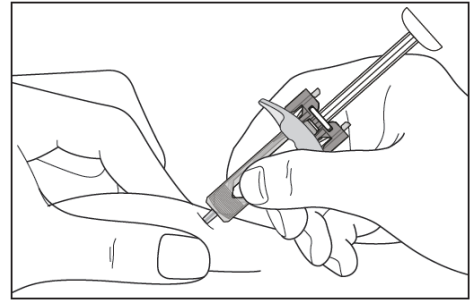
3. Süste tegemine:

- Tõmmake ettevaatlikult nõelakork pealt ära, et see süstlalt eemaldada (vt joonis G).
- Visake nõelakork ära.
- Nõela otsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.



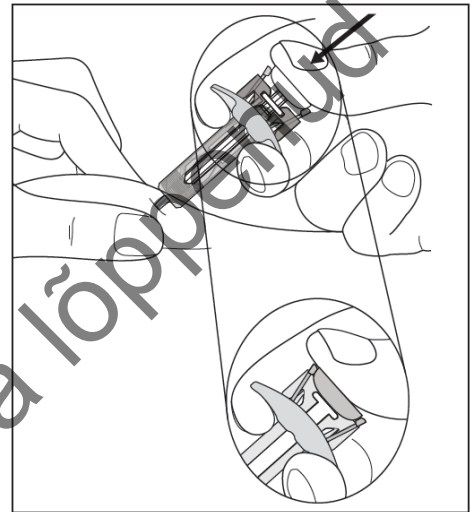
Joonis G: tõmmake nõelakork ära

- Näpistage õrnalt nahka süstekohas (vt joonis H).
- Sisestage nõel nahka, nagu pildil näidatud.
- Lükake nõel kogu ulatuses sisse, et ravim saaks täielikult manustatud.



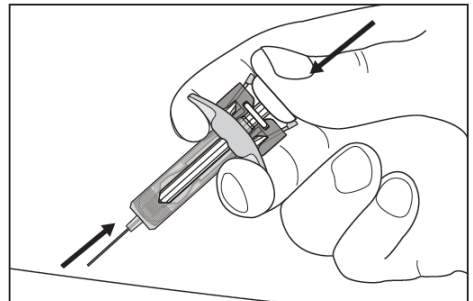
Joonis H: sisestage nõel

- Hoidke nõela, nagu pildil näidatud (vt joonis I).
- Vajutage kolb aeglaselt alla nii palju, kui see läheb. Kolvi pea peaks olema täielikult nõelakaitse tiibade vahel.
- Hoidke kolb täiesti all, samal ajal hoidke nõela 5 sekundit paigal.



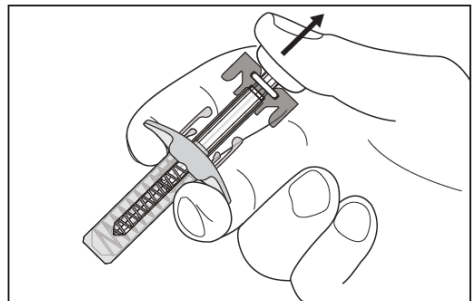
Joonis I: hoidke süstalt

- **Hoidke kolb täiesti alla vajutatuna**, samal ajal tõmmake nõel ettevaatlikult süstekohast otse välja ja laske nahast lahti (vt joonis J).



Joonis J: tõmmake nõel otse välja

- Laske aeglaselt kolvist lahti ja lubage nõela ohutuskaitsele automaatselt paljastatud nõel katta (vt joonis K).
- Süstekohas võib esineda väike kogus verd. Suruge vatitups või marli süstekohale ja hoidke 10 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel võite süstekoha katta ka väikese plaastriga.



Joonis K: vabastage aeglaselt kolb

4. Kasutatud süstalde käitlemine:

- Visake kasutatud süstlad teravate esemete konteinerisse (suletav läbistamiskindel konteiner). Teie ning teiste ohutuse tagamiseks ei tohi nõelu ega süstlaid korduvkasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



Kui teil on küsimusi, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega, kes on Halimatoz'i kasutamisega tuttavad.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile
Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Sellele 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.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Halimatoz'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast oma (või oma lapse) viimast Halimatoz'i süstet.
- 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 Halimatoz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Halimatoz'i kasutamist
3. Kuidas Halimatoz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Halimatoz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Halimatoz ja milleks seda kasutatakse

Halimatoz sisaldab toimeainet adalimumab, mis on organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile) toimiv ravim.

Halimatoz'i kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

- Reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- psoriaas;
- mädane higinäärme põletik;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik.

Halimatoz'i toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad kehas spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis esineb eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul organismis suurtes kogustes. Seondues TNF α -ga blokeerib Halimatoz selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Halimatoz'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui nende preparaatidega ravi ei ole tõhus, määratakse teile Halimatoz reumatoidartriidi raviks.

Halimatoz'i võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Halimatoz võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandada füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Halimatoz'i koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Halimatoz'i kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis avalduvad lapsepõlves.

Halimatoz'i kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 eluaastat. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Halimatoz'i.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Halimatoz'i kasutatakse täiskasvanutel nende seisundite raviks. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei ole piisavalt tõhusad, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline 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.

Halimatoz'i kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Halimatoz'i kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale kantavad ravimid ja UV-kiirgusega tehtud ravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Halimatoz'i kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Halimatoz suudab pidurdada

haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja füüsilist funktsiooni.

Mädane higinäärpõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline 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, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Halimatoz'i kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Halimatoz'i toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Halimatoz.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Halimatoz'i kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Halimatoz'i kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Halimatoz'i toimel põletik väheneb.

Halimatoz'i kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas.
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Halimatoz'i kasutamist

Halimatoz'i ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud aktiivset tuberkuloosi, sepsist (veremürgistus) või teisi oportunistlikke infektsioone (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud nõrgenenud immuunsüsteemiga). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- 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 Halimatoz'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Halimatoz'i süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Halimatoz'i kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Halimatoz'iga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurendada, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebataavalised infektsioonitekitajad ja sepsis (veremürgistus).
- Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Halimatoz'iga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos skriiningtestidega (nt röntgenülevõtte rindkerest ja tuberkuliinist). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosihaijega. 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 (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Reisiinfektsioon / korduv infektsioon

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on tavapärased.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Informeerige oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV infektsioon või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst peab teid HBV suhtes testima. Adalimumab võib HBV infektsiooni reaktiveerida selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Halimatoz'i võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Halimatoz'iga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või probleemid hammastega

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Halimatoz'i. Teie arst võib soovitada Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat kihti), nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Halimatoz'i kasutada või ravi Halimatoz'iga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elus, kuid nõrgestatud haigust põhjustavaid baktereid või viiruseid ja neid ei tohi Halimatoz'i kasutamise ajal manustada, sest nad võivad põhjustada infektsioone. Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Halimatoz'iga ravi alustamist. Kui te saate raseduse ajal Halimatoz'i, 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 Halimatoz'iga ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Halimatoz'iga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.

Palavik, hematoomid, veritsus või kahvatu väljanägemine

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik või kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Kasvaja

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi 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 või leukeemia (vererakkude ja luuüdigiga seotud kasvajakasv) tekkeks. Kui te võtate Halimatoz'i, võib suurendada risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Halimatoz'iga.
- Lisaks on adalimumabi kasvatavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha kolded või muutub vanade kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF α 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 α blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigused

- Harvadel juhtudel võib ravi Halimatoz'iga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Halimatoz'i alla 2 aasta vanustele poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 4 aasta vanustele lastele, kellel on laste naastuline psoriaas või laste haavandiline koliit.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 6 aasta vanustele lastele, kellel esineb laste Crohn'i tõbi.
- Ärge kasutage 40 mg eeltäidetud süstalt, kui soovitatud on teisi annuseid kui 40 mg.

Muud ravimid ja Halimatoz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Halimatoz'i võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidhormoonide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Halimatoz'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Adalimumabi ja ka teiste TNF blokaatorite kombineerimine anakinra või abataseptiga võib suurendada infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide, ja muude interaktsioonide tekkeriski. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi Halimatoz'iga.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Halimatoz'i tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedustingimuste alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, mille korral sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.
- Halimatoz'i võib kasutada imetamise ajal.
- Kui saate Halimatoz'i raseduse ajal, võib teie lapsel esineda suurenenud risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Halimatoz'iga ravist (lisateavet vaktsiinide kohta vaadake vaktsineerimist puudutavast lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Halimatoz mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Halimatoz'i manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Halimatoz sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Halimatoz'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Halimatoz on saadaval 40 mg pensüstla ja 20 mg ning 40 mg eeltäidetud süstliga patsientidele, kes vajavad 20 mg või 40 mg täisannust. Halimatoz

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafiliste tõenditeta		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal ühekordse annusena	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Halimatoz'iga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Halimatoz'i manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Halimatoz'iga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Halimatoz'i igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei kohaldata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav

Psoriaas		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, üks nädal pärast algannust.	Halimatoz'i süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on selle öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.

Naastuline psoriaas lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	ei ole kohaldatav
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus 20 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	ei ole kohaldatav

Mädane higinäärpõletik		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.</p>	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	<p>Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb ühe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal.</p>	<p>Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.</p> <p>Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.</p>

Crohni tõbi		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 80 mg (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), seejärel 40 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	<p>Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.</p>

Crohni tõbi lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	<p>Algannus 80 mg (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), seejärel 40 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst 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	<p>Algannus 40 mg, edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst suurendada annust 20 mg ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal kaks nädalat pärast algannust.	Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Halimatoz ravi ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Halimatoz'i võib kasutada ka üksinda. Halimatoz'i süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 80 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.

Manustamisviis ja -tee

Halimatoz'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpsed juhised, kuidas Halimatoz'i süstida, on toodud lõigus 7 „**Kasutusjuhend**“.

Kui te kasutate Halimatoz'i rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Halimatoz'i kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem, kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Halimatoz'i kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Halimatoz'i järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Halimatoz'i kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Halimatoz'i süsti.

Järgmiste allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse sümptomide korral tuleb kohe otsida meditsiinilist abi:

- tõsine lööve, nõgestõbi; näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb **arsti informeerida niipea kui võimalik**:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või, köha;
- närviprobleemi sümptomid, nagu „sipelgate jooksmise tunne“, tuimus, kahepälgimine või, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi nähud, nagu külm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud adalimumabi kasutamisel:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 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;
- kuseeteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni nähud (sh alaselja valu ja jalavalu);

- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (kompaktne paistetud hüübinud verega);
- 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;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab mõjutatud koe paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebataavalised 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);
- vähk, sealhulgas
- lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja
- melanoom (nahavähi tüüp);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopsu, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisund nimega sarkoidoos);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;

- 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;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva ladestumine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide immuunhäire);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvi põletik ja Guillain-Barré sündroom ehk seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk soole seinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluõhtlikud reaktsioonid gripilaadsete sümptomide ja villilise lööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal sisaldus veres;
- punaliblede madal sisaldus veres;
- tõusnud lipiidide sisaldus veres;
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres;
- vereliistakute madal sisaldus veres;
- tõusnud kusihappesisaldus veres;
- ebanormaalne naatriumisisaldus veres;
- madal kaltsiumisisaldus veres;
- madal fosfaatidesisaldus veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumisisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiinisisalduse tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

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 teavitamissüsteemi (vt V lisa), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Halimatoz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Mitte raputada.

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Halimatoz'i eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb eeltäidetud süstal ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem külmkappi tagasi pandud. Märkige üles kuupäev, millal eeltäidetud süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Halimatoz sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Abiained on adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüisorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Halimatoz'i välja näeb ja pakendi sisu

Halimatoz 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas on 0,8 ml selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Halimatoz on ühekordselt kasutatavas läbipaistvas (I tüüpi klaas) süstlas, millel on roostevabast terasest nõel nõelakaitsega koos sõrmeääriku, kummist nõelakorgi ja plastist kolvivardaga, sisaldades 0,8 ml lahust.

Pakendid sisaldavad 1 ja 2 eeltäidetud Halimatoz'i süstalt.

Mitmikpakendid sisaldavad 6 (3 kahest pakki) eeltäidetud Halimatoz'i süstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Halimatoz on saadaval eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina (SensoReady).

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija
Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

Võimalike infektsioonide vältimiseks ja ravimi õigeks kasutamiseks on oluline järgida antud juhiseid.

Enne Halimatoz'i süstimist lugege, mõistke ja järgige antud juhiseid. Enne esimest korda kasutamist peaks teile tervishoiuteenuse osutaja näitama, kuidas Halimatoz'i õigesti ette valmistada ja süstida, kasutades selleks eeltäidetud süstalt. Küsimuste korral pöörduge tervishoiuteenuse osutaja poole.

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România
Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

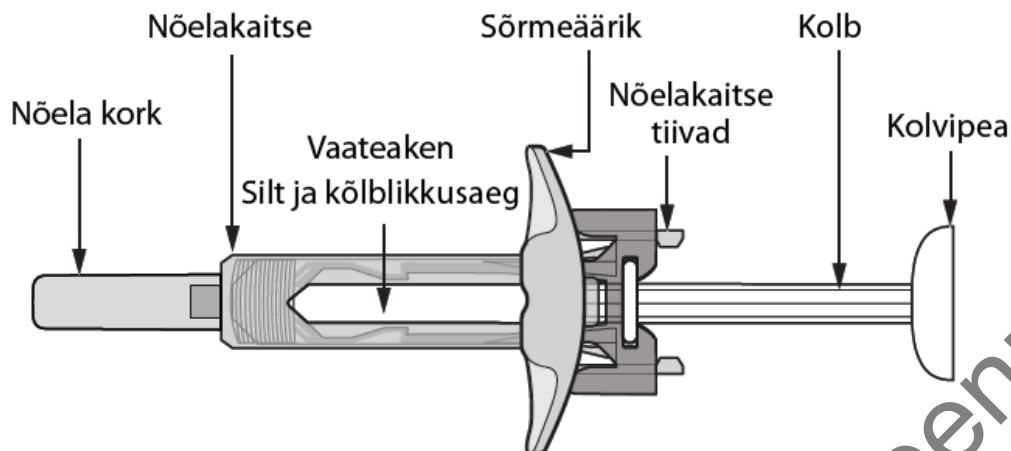
Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom
Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Teie Halimatoz'i ühekordne eeltäidetud süstal nõelakaitse ja lisatava sõrmeäärkuga



Joonis A: Halimatoz'i eeltäidetud süstal nõelakaitse ja lisatava sõrmeäärkuga

Tähtis on, et te:

- **ei ava** välispakendit enne, kui olete valmis süstalt kasutama.
- **ei kasuta** süstalt, kui blistripitserid on katki, sest see ei pruugi olla kasutamiseks ohutu.
- **kunagi ei jäta** süstalt valveta, kus teised võivad seda rikkuda.
- **ei raputa** süstalt.
- **ei kasuta** süstalt, kui see kukkus maha ja näeb kahjustatud välja või see kukkus maha ilma nõelakorgita.
- **ei eemalda** nõelakorki varem, kui vahetult enne süstet.
- olete ettevaatlik, et **mitte puutuda** nõelakaitse tiibu enne kasutamist. Nende puutumine võib põhjustada kaitse liiga varast aktiveerumist. **Ärge eemaldage** sõrmeäärkuid enne süstet.
- süstite Halimatoz'i 15...30 minutit pärast külmkapist väljavõtmist, et süste oleks mugavam.
- viskate kasutatud süstla ära kohe pärast kasutamist. Ärge taaskasutage süstalt. Vt „**4. Kasutatud süstalde käitlemine**“ kasutusjuhendi lõpus.

Kuidas Halimatoz'i säilitada?

- Hoidke süstalde välispakendit külmkapis (2°C ... 8°C).
- Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Halimatoz'i säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb eeltäidetud süstal ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem külmkappi tagasi pandud. Märkige üles kuupäev, millal eeltäidetud süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.
- Hoidke süstlaid originaalpakendis kuni kasutamiseni, valguse eest kaitstult.
- Ärge hoidke süstlaid ekstreemses kuumuses ega külmas.
- Ärge külmutage süstlaid.

Hoidke Halimatoz ja kõik ravimid laste eest kättesaamatus kohas.

Mida on süsteks vaja?

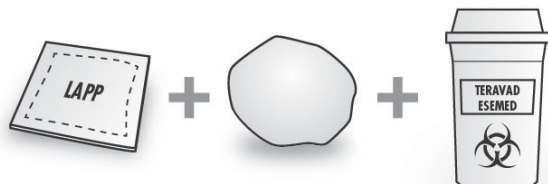
Paigutage järgmised esemed puhtale tasasele pinnasele.

Halimatoz'i pakendis on kaasas:

- Halimatoz'i eeltäidetud süstal(ad) (vt Joonis A). Iga süstal sisaldab 40 mg / 0,8 ml Halimatoz'i.

Pakendis ei ole (vt Joonis B):

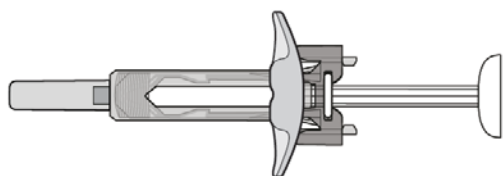
- Alkoholilapp
- Vatitups või marli
- Teravate esemete anum



Joonis B: pakendis mittesisalduvad esemed

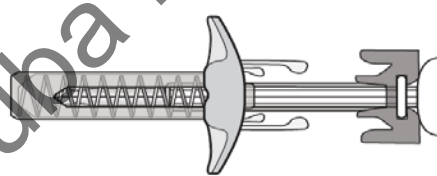
Vt „4. Kasutatud süstalde käitlemine“ kasutusjuhendi lõpus.

Enne süstet



Joonis C: nõelakaitse ei ole aktiveeritud – süstal on valmis kasutamiseks

- Selle seisundi korral nõelakaitse **EI OLE AKTIVEERITUD**.
- Süstal on kasutamiseks valmis (vt Joonis C).



Joonis D: nõelakaitse on aktiveeritud – mitte kasutada

- Selle seisundi korral on nõelakaitse **AKTIVEERITUD**.
- Süstalt **MITTE KASUTADA** (vt Joonis D).

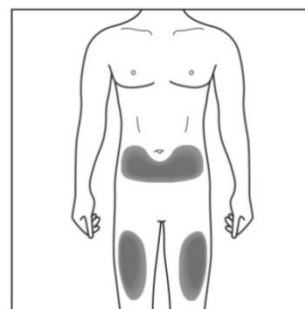
Süstla ettevalmistamine

- Mugavamaks süsteks võtke süstalt sisaldav blister külmkapist välja ja jätke see avamata kujul tööpinnale 15...30 minutiks, et see saavutaks toatemperatuuri.
- Võtke süstal blisterist välja.
- Vaadake vaateaknasse. Lahus peaks olema värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni kergelt läbipaistmatu. Kui näete osakesi ja/või värvimuutust, ärge seda kasutage. Kui teile teeb lahuse välimus muret, võtke abi saamiseks ühendust apteekriga.
- Ärge kasutage süstalt, kui see on katki või nõelakaitse on aktiveeritud. Tagastage süstal ja selle pakend apteegile.
- Vaadake süstla kõlblikkusaega (EXP). Ärge kasutage süstalt, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Võtke apteekriga ühendust, kui süstal ei vasta mis tahes ülaltoodud punktile.

1. Süstekoha valimine:

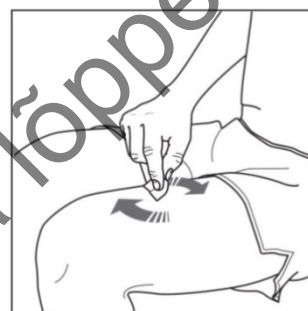
- Soovitav süstekoht on reie eesmine osa. Samuti võite kasutada alakõhtu, kuid mitte 5 cm ulatuses naba ümbrusest (vt *Joonis E*).
- Iga kord, kui süste teete, valige erinev koht.
- Ärge süstige kohta, kus nahk on tundlik, sinine, punane, ketendav või kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi. Kui teil on psoriaas, ÄRGE süstige otse psoriaasi naastu sisse.



Joonis E: valige süstekoht

2. Süstekoha puhastamine:

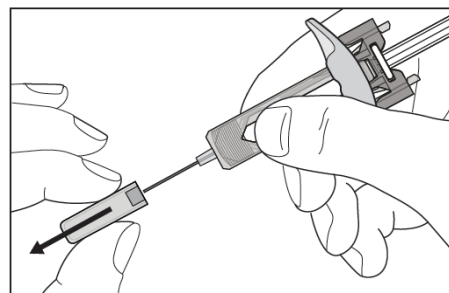
- Peske käed korralikult seebi ja veega.
- Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega ringjate liigutustega. Enne süstet laske kuivada (vt *Joonis F*).
- Ärge puutuge puhast ala enne süstet.



Joonis F: puhastage süstekoht

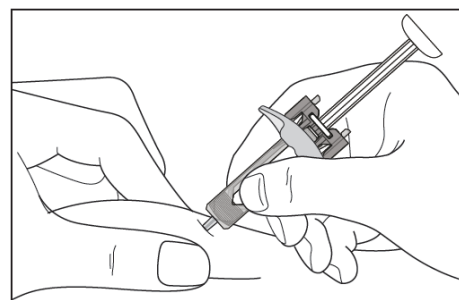
3. Süste tegemine:

- Tõmmake ettevaatlikult nõelakork pealt ära, et see süstlalt eemaldada (vt *Joonis G*).
- Visake nõelakork ära.
- Nõela otsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.



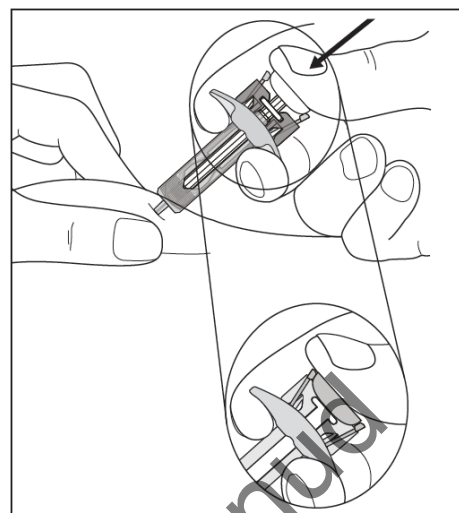
Joonis G: tõmmake nõelakork ära

- Näpistage õrnalt nahka süstekohas (vt *Joonis H*).
- Sisestage nõel nahka, nagu pildil näidatud.
- Lükake nõel kogu ulatuses sisse, et ravim saaks täielikult manustatud.



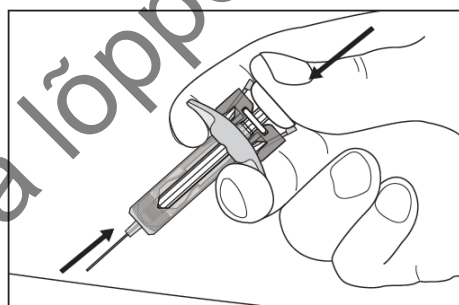
Joonis H: sisestage nõel

- Hoidke nõela, nagu pildil näidatud (vt *Joonis I*).
- Vajutage kolb aeglaselt alla nii palju, kui see läheb. Kolvi pea peaks olema täielikult nõelakaitse tiibade vahel.
- Hoidke kolb täiesti all, samal ajal hoidke nõela 5 sekundit paigal.



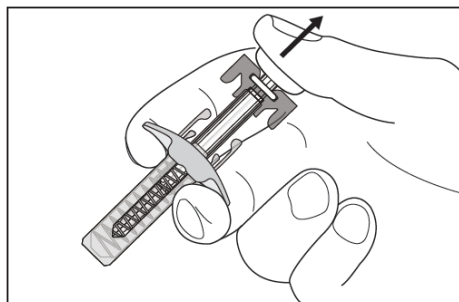
Joonis I: hoidke süstalt

- **Hoidke kolb täiesti alla vajutatuna**, samal ajal tõmmake nõel ettevaatlikult süstekohast otse välja ja laske nahast lahti (vt *Joonis J*).



Joonis J: tõmmake nõel otse välja

- Laske aeglaselt kolvist lahti ja lubage nõela ohutuskaitsele automaatselt paljastatud nõel katta (vt *Joonis K*).
- Süstekohas võib esineda väike kogus verd. Suruge vatitups või marli süstekohale ja hoidke 10 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel võite süstekoha katta ka väikese plaastriga.



Joonis K: vabastage aeglaselt kolb

4. Kasutatud süstalde käitlemine:

- Visake kasutatud süstlad teravate esemete konteinerisse (suletav läbistamiskindel konteiner). Teie ning teiste ohutuse tagamiseks ei tohi nõelu ega süstlaid korduvkasutada.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Kasutamata toode või jäätmematerjal tuleb käidelda vastavalt kohalikele seadustele.



Kui teil on küsimusi, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega, kes on Halimatoz'iga tuttavad.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile
Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Sellele 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.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutuslast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Halimatoz'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast oma (või oma lapse) viimast Halimatoz'i süstet.
- 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 Halimatoz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Halimatoz'i kasutamist
3. Kuidas Halimatoz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Halimatoz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Halimatoz ja milleks seda kasutatakse

Halimatoz sisaldab toimeainet adalimumab, mis on organismi immuunsüsteemile (kaitsemehhanismile) toimiv ravim.

Halimatoz'i kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- psoriaas;
- mädane higinäärme põletik;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik.

Halimatoz'i toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad kehas spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on üks teine proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis esineb eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul organismis suurtes kogustes. Seondues TNF α -ga blokeerib Halimatoz selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Halimatoz'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui nende preparaatidega ravi ei ole piisavalt tõhusi, määratakse teile Halimatoz reumatoidartriidi raviks.

Halimatoz'i võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Halimatoz võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandada füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Halimatoz'i koos metotreksaadiga. Kui arst kaalub, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Halimatoz'i kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt avalduvad lapsepõlves.

Halimatoz'i kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 eluaastat. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Halimatoz'i.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Halimatoz'i kasutatakse täiskasvanutel nende raviks. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline 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.

Halimatoz'i kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Halimatoz'i kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale kantavad ravimid ja UV-kiirgusega tehtud ravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletik, mida seostatakse psoriaasiga.

Halimatoz'i kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel.

Halimatoz suudab pidurdada haigusest tulenevat liigete luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja on parandanud füüsilist funktsiooni.

Mädane higinäärpõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline 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, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Halimatoz'i kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Halimatoz'i toime võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Halimatoz.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Halimatoz'i kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'it.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Halimatoz'it kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Halimatoz'i.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Halimatoz'i toime põletik väheneb.

Halimatoz'i kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas.
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks lastel alates 2 aasta vanusest, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Halimatoz'i kasutamist

Halimatoz'i ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud aktiivset tuberkuloosi, sepsist (veremürgistus) või teisi oportunistlikke infektsioone (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud nõrgenenud immuunsüsteemiga). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- 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 Halimatoz'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Halimatoz'i süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Halimatoz'i kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Halimatoz'iga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurenedagi, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, ka infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavalised infektsioonitekitajad ja sepsis (veremürgistus).
- Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Halimatoz'iga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku koos skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliinist). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. 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 (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Reisiinfektsioon / korduv infektsioon

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on tavalised.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Informeerige oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV infektsioon või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst peab teid HBV suhtes testima. Adalimumab võib HBV infektsiooni reaktiveerida selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV infektsiooni reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Halimatoz'i võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Halimatoz'iga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või probleemid hammastega

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Halimatoz'i. Teie arst võib soovitada Halimatoz'iga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis mõjutab närve ümbritsevat kihti), nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Halimatoz'i kasutada või ravi Halimatoz'iga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elus, kuid nõrgestatud haigust põhjustavaid baktereid või viiruseid ja neid ei tohi Halimatoz'i kasutamise ajal manustada, sest nad võivad põhjustada infektsioone. Palun pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne Halimatoz'iga ravi alustamist. Kui te saate raseduse ajal Halimatoz'i, 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 Halimatoz'iga ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Halimatoz'iga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.

Palavik, hematoomid, veritsus või kahvatu väljanägemine

- Mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis võitlevad infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik või kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Kasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi 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 või leukeemia (vererakkude ja luuüdigiga seotud kasvajakasv) tekkeks. Kui te võtate Halimatoz'i, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Halimatoz'iga.

- Lisaks on adalimumabi kasutataval patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud naha kolded või muutub vanade kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF α 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 α blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigused

- Harvadel juhtudel võib ravi Halimatoz'iga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Halimatoz'i alla 2 aasta vanustele poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 4 aasta vanustele lastele, kellel on laste naastuline psoriaas või laste haavandiline koliit.
- Ärge manustage Halimatoz'i alla 6 aasta vanustele lastele, kellel esineb laste Crohn'i tõbi.
- Ärge kasutage 40 mg eeltäidetud süstalt, kui soovitatud on teisi annuseid kui 40 mg.

Muud ravimid ja Halimatoz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Halimatoz'i võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), steroidhormoonide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Halimatoz'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakimrat või abatatsepti. Adalimumabi ja ka teiste TNF blokaatorite kombineerimine anakimra või abatatseptiga võib suurendada infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide, ja muude farmakoloogiliste interaktsioonide tekkeriski. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi Halimatoz'iga.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Halimatoz'i tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, mille korral sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.
- Halimatoz'i võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Halimatoz'i, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaktsineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie raseduse aegsest ravist Halimatoz'iga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Halimatoz mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmisel ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Halimatoz'i manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Halimatoz sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Halimatoz'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Halimatoz on saadaval 40 mg pensüstla ja 20 mg ning 40 mg eeltäidetud süstliga patsientidele, kes vajavad 20 mg või 40 mg täisannust.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või aksiaalne spondüloartriit ilma anküloseeriva spondüliidi radiograafiliste tõenditeta		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal ühekordse annusena	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Halimatoz'iga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Halimatoz'i manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Halimatoz'iga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Halimatoz'i igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	ei ole kohaldatav

Psoriaas		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal, üks nädal pärast algannust.	Halimatoz'i süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on selle öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.

Naastuline psoriaas lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	ei ole kohaldatav
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg alla 30 kg	Algannus 20 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	ei ole kohaldatav

Mädane higinäärpõletik		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.</p>	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	<p>Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb ühe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal.</p>	<p>Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.</p> <p>Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.</p>

Crohni tõbi		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 80 mg (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), seejärel 40 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	<p>Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.</p>

Crohni tõbi lastel		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	<p>Algannus 80 mg (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), seejärel 40 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst 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	<p>Algannus 40 mg, edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal kahe nädala pärast.</p> <p>Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie lapse arst suurendada annust 20 mg ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	<p>Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.</p> <p>Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.</p>	Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annust 40 mg ni igal nädalal või 80 mg ni igal teisel nädalal.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus ja kehakaal	Kui palju ja kui sageli võtta?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg igal teisel nädalal kaks nädalat pärast algannust.	Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Halimatoz ravi ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Halimatoz'i võib kasutada ka üksinda. Halimatoz'i süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 80 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal metotreksaadiga	Arst võib teile määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise annuse algust.

Manustamisviis ja -tee

Halimatoz'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Täpsed juhised, kuidas Halimatoz'i süstida on toodud lõigus 7 „**Kasutusjuhend**“.

Kui te kasutate Halimatoz'i rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Halimatoz'i kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem kui vaja. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Halimatoz'i kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Halimatoz'i järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Halimatoz'i kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Halimatoz'i süsti.

Järgmiste allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse sümptomide korral tuleb kohe otsida meditsiinilist abi:

- tõsine lööve, nõgestõbi;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb **arsti informeerida niipea kui võimalik**:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või, köha;
- närviprobleemi sümptomid, nagu „sipelgate jooksmise tunne“, tuimus, kahelejälgimine või, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi nähud, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud adalimumabi kasutamisel:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- süstekoha reaktsioonid (sh valu, turse, punetus või sügelus);
- hingamisteede infektsioonid (sh külmetus, vesine nina, põskkoopapõletik, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihasvalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 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;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundeäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;

- närvijuure kompressiooni nähud (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (kõva paistetuse hüübinud verega);
- kõha;
- 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;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab mõjutatud koe paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- ebatavalised 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);
- vähk, sealhulgas lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (nahavähi tüüp);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopsu, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina nimega sarkoidoos);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;

- 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;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva ladestumine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide immuunhäire);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silma nägemisnärvi põletik ja Guillain-Barré sündroom ehk seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk soole seinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni reaktivatsioon;
- autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluõhtlikud reaktsioonid gripilaadsete sümptomide ja villilise lööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valgeliblede madal sisaldus veres;
- punaliblede madal sisaldus veres;
- tõusnud lipiidide sisaldus veres;
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres;
- vereliistakute madal sisaldus veres;
- tõusnud kusi happesisaldus veres;
- ebanormaalne naatriumisisaldus veres;
- madal kaltsiumisisaldus veres;
- madal fosfaatidesisaldus veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumisisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- bilirubiinisisalduse tõus veres (maksatööd näitav vereanalüüs).

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

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 teavitamissüsteemi (vt V lisa), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Halimatoz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Mitte raputada.

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib Halimatoz'i säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb pensüstel ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem 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 apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Halimatoz sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Iga pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Abiained on adipiinhape, sidrunhappe monohüdraat, naatriumkloriid, mannitool, polüisorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Halimatoz välja näeb ja pakendi sisu

Halimatoz 40 mg süstelahus pensüstlis on 0,8 ml selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Halimatoz on ühekordselt kasutatavas eeltäidetud süstlas, mis on pakitud kolmnurksesse pensüstlisse (SensoReady), millel on aken ja silt. Pensüstlis olev süstal on I tüüpi klaasist koos roostevabast terasest nõela ja sisemise kummist nõelakorgiga, sisaldades 0,8 ml lahust.

Pakendid sisaldavad 1 ja 2 eeltäidetud Halimatoz'i pensüstlit.
Mitmikpakendid sisaldavad 6 (3 kahest pakki) Halimatoz'i pensüstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.
Halimatoz on saadaval eeltäidetud süstla ja pensüstlina (SensoReady).

Müügiloa hoidja:

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja:

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

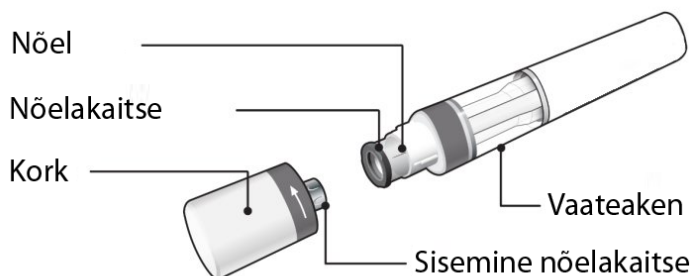
Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Võimalike infektsioonide vältimiseks ja ravimi õigeks kasutamiseks on oluline järgida antud juhiseid.

Enne Halimatoz'i süstimist lugege, mõistke ja järgige antud juhiseid. Enne esimest korda kasutamist peaks teile tervishoiuteenuse osutaja näitama, kuidas Halimatoz'i õigesti ette valmistada ja süstida, kasutades selleks pensüstlit. Küsimuste korral pöörduge tervishoiuteenuse osutaja poole.

Teie Halimatoz'i ühekordne SensoReady pensüstel



Joonis A: Halimatoz'i SensoReady pensüstli osad

Joonisel A on näidatud pensüstel eemaldatud korgiga. **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete valmis süste tegemiseks.

Tähtis on, et te:

- **ei ava** välispakendid enne, kui olete valmis pensüstlit kasutama.
- **ei kasuta** pensüstlit, kui blisterpitserid on katki, sest see ei pruugi olla kasutamiseks ohutu.
- **kunagi ei jäta** pensüstlit valveta, kus teised võivad seda rikkuda.
- **ei raputa** pensüstlit.
- **ei kasuta** pensüstlit, kui see kukkus maha ja näeb kahjustatud välja või see kukkus maha ilma nõelakorgita.
- süstite Halimatoz'i 15...30 minutit pärast külmkapist väljavõtmist, et süste oleks mugavam.
- viskate kasutatud pensüstli ära kohe pärast kasutamist. **Ärge taaskasutage** pensüstlit. Vt „8. Kasutatud pensüstlite käitlemine“ kasutusjuhendi lõpus.

Kuidas pensüstlit säilitada?

- Hoidke pensüstlit pakendis ja külmkapis (2°C ... 8°C).
- Vajaduse korral (näiteks reisis) võib Halimatoz'i säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 21 päeva, valguse eest kaitstult. Kui see on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb pensüstel ära kasutada 21 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on hiljem külmkappi tagasi pandud. Märkige üles kuupäev, millal pensüstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.
- Hoidke pensüstleid originaalpakendis kuni kasutamiseni, valguse eest kaitstult.
- Ärge hoidke pensüstleid ekstreemses kuumuses ega külmas.
- Ärge külmutage pensüstleid.

Hoidke Halimatoz ja kõik ravimid laste eest kättesaamatus kohas.

Mida on süsteks vaja?

Paigutage järgmised esemed puhtale tasasele pinnasele.

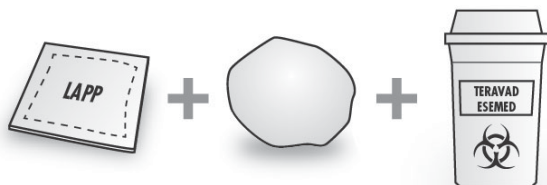
Halimatoz'i pakendis on kaasas:

- Halimatoz'i pensüstel (pensüstlid) (vt Joonis A). Iga pensüstel sisaldab 40 mg / 0,8 ml Halimatoz'i.

Pakendis ei ole (vt Joonis B):

- Alkoholilapp

- Vatitups või marli
- Teravate esemete anum



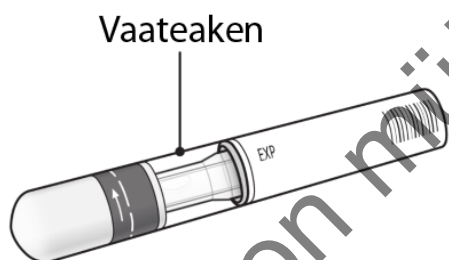
Joonis B: pakendis mittesisalduvad esemed

Vt „8. Kasutatud pensüstlite käitlemine“ kasutusjuhendi lõpus.

Enne süstet

Pensüstli ettevalmistamine

- Mugavamaks süsteks võtke pensüstel külmkapist välja ja jätke see avamata kujul tööpinnale 15...30 minutiks, et see saavutaks toatemperatuuri.
- Vaadake vaateaken. Lahus peaks olema värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni kergelt läbipaistmatu. Kui näete osakesi ja/või värvimuutust, ärge seda kasutage. Kui teile teeb lahuse välimus muret, võtke abi saamiseks ühendust apteekriga.



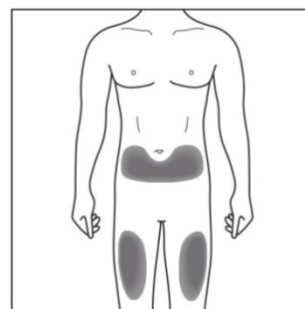
Joonis C: ohutuse kontroll enne süstet

- Vaadake pensüstli kõlblikkusaega (EXP). Ärge kasutage pensüstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.
- Ärge kasutage, kui ohuspitsat on katki.

Võtke apteekriga ühendust, kui pensüstel ei vasta mis tahes ülaltoodud punktile.

1. Süstekoha valimine:

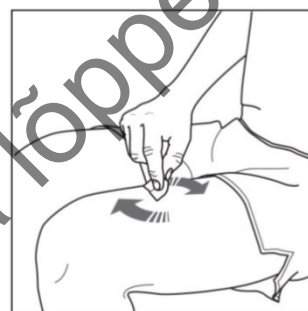
- Soovitatav süstekoht on reie eesmine osa. Samuti võite kasutada alakõhtu, kuid mitte 5 cm ulatuses naba ümbrusest (vt *Joonis D*).
- Iga kord, kui süste teete, valige erinev koht.
- Ärge süstige kohta, kus nahk on tundlik, sinine, punane, ketendav või kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi. Kui teil on psoriaas, ÄRGE süstige otse psoriaasi naastu sisse.



Joonis D: valige süstekoht

2. Süstekoha puhastamine:

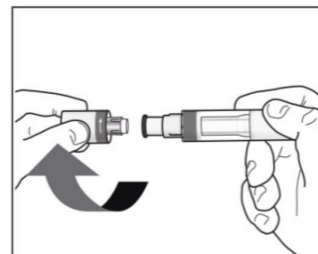
- Peske käed korralikult seebi ja veega.
- Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega ringjate liigutustega. Enne süstet laske kuivada (vt *Joonis E*).
- Ärge puutuge puhast ala enne süstet.



Joonis E: puhastage süstekoht

3. Pensüstli korki eemaldamine:

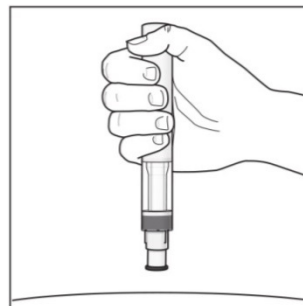
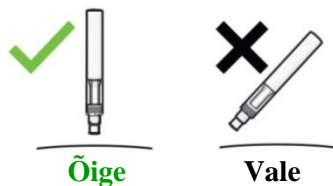
- Eemaldage kork vaid siis, kui olete valmis pensüstlit kasutama.
- Keerake kork maha nooltega näidatud suunas (vt *Joonis F*).
- Kui kork on eemaldatud, visake kork ära. **Ärge üritage korki tagasi panna.**
- Kasutage pensüstlit 5 minuti jooksul korki eemaldamisest.
- Võite näha paari vedelikutilka nõela otsas. See on normaalne.



Joonis F: eemaldage kork

4. Pensüstli hoidmine:

- Hoidke pensüstlit 90-kraadise nurga all puhta süstekoha suhtes (vt *Joonis G*).



Joonis G: hoidke pensüstlit

Süste tegemine

Seda peate lugema enne süste tegemist

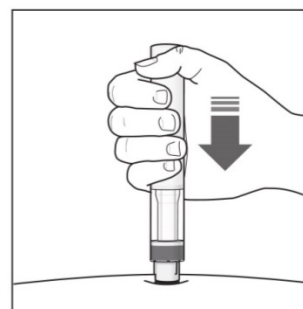
Süste ajal kuulete **2 valjut klõpsu**:

- **1. klõps** tähendab, et süste **on alanud**.
- Mitu sekundit hiljem tekib **2. klõps**, mis tähendab, et süste on **peaaegu** valmis.

Hoidke pensüstlit tugevalt vastu nahka seni, kuni näete **rohelist indikaatorit** aknat täitmas ja peatumas.

5. Süste alustamine:

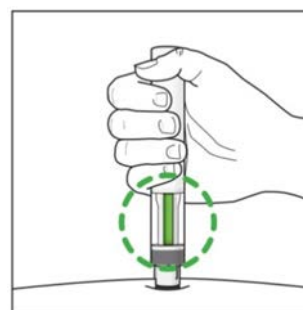
- Vajutage pensüstel tugevalt vastu nahka, et süste alustada (vt *Joonis H*).
- **1. klõps** tähendab, et süste on alanud.
- **Hoidke pensüstlit tugevalt** vastu nahka.
- **Roheline indikaator** näitab süste edenemist.



Joonis H: alustage süstet

6. Süste lõpetamine:

- Kuulake **2. klõpsu**. See tähendab, et süste on peaaegu valmis.
- Kontrolliga, kas roheline indikaator täidab akna ja peatub (vt *Joonis I*).
- Nüüd võib pensüstli eemaldada.

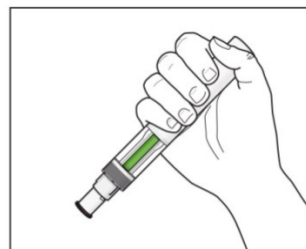


Joonis I: lõpetage süste

Pärast süstet

7. Kontrollige, et roheline indikaator täidaks akna (vt Joonis J):

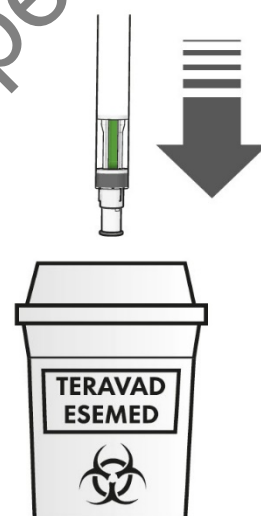
- See tähendab, et ravim on manustatud. Võtke ühendust oma arstiga, kui roheline indikaator ei ole nähtav.
- Süstekohas võib esineda väike kogus verd. Suruge vatitups või marli süstekohale ja hoidke 10 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Vajaduse korral võite süstekohta katta ka väikese plaastriga.



Joonis J: kontrollige rohelist indikaatorit

8. Kasutatud pensüstlite käitlemine:

- Visake kasutatud pensüstlid teravate esemete konteinerisse (suletav läbistamiskindel konteiner). Teie ning teiste ohutuse tagamiseks ei tohi pensüstleid korduvkasutada.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Kasutamata toode või jäätmematerjal tuleb käidelda vastavalt kohalikele seadustele.



Kui teil on küsimusi, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega, kes on Halimatoz'iga tuttavad.