

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 20 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel sisaldab 19,1 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge või pisut opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Hulio kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Huliot 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

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

Naastuline psoriaas lastel

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

Crohni tõbi lastel

Hulio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus tavaravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning kortikosteroididele ja/või

immunomodulaatoritele on ebapiisav või kellel on talumatus või vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiid lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)

Hulio soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Huliot manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 1. Hulio 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 lastel antud näidustusel.

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

Entesiidiga seotud artriit

Hulio soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Huliot manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Hulio 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-aastased.

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

Naastuline psoriaas lastel

Hulio soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Hulio annus naastulise psoriaasiga lastel

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 on näidustatud Hulio korduvravi, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

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

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

Crohni tõbi lastel

Hulio soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Hulio annus Crohni tõvega lastel

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

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

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

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

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

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

Uveiid lastel

Hulio soovitatav annus vähemalt 2-aastastele uveiidiga lastele põhineb kehakaalul (tabel 5). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Hulio raviga ilma samaaegse metotreksaadi ravita.

Tabel 5. Hulio annus uveiidiga lastel

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

Hulioga 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 Hulio küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

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

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

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Manustamisviis

Huliot manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Hulio on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või teised tõsised 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

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

Infektsioonid

Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistide võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide tekkeriski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi adalimumabiga 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 Hulioga 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 mükokooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükokoos, blastomükokoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb enne Hulio-ravi alustamist kaaluda ravi riski ja kasu suhet (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib Hulioga ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Hulio manustamine katkestada ning alustada sobiva antibakteriaalse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma adalimumabi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiiveeruv 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 surmajuhudest.

Tuberkuloos

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

Enne Hulioga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosinakkuse 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 röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitusel). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinistest ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Hulioga 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 ravi kogemusega arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist Hulioga rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovistele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Hulioga 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 Hulioga ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Hulioga 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 oportunistlikke 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 Hulioga manustamine viivitamatult 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 Hulioga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemusega arstiga.

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

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

Adalimumabi kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone esines kliiniliste uuringute käigus harva. Adalimumabiga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliiniliste uuringute käigus aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Hulo manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed 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 kasvaja 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 kasvajaaid, 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. Adalimumabi võtmisel on hepatospleeniline T-rakuline lümfoom mõnikord ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket Hulioga ravitavatel patsientidel (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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõiki patsiente, eriti patsiente, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsiente, keda on ravitud psoraleen + UVA (PUVA) raviga, tuleb kontrollida mittemelanoom-nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning Hulioga ravi ajal. 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 kasvajaaid (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabravi 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 juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõigil Huliot kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida viivitamatult meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Ravi lõpetamist Hulioga 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 pneumokokivaktsiini kui ka trivalentse gripiviirusevaktsiini manustamisel. Puuduvad andmed elusvaktsiinidest lähtuvate infektsioonide sekundaarse ülekande kohta adalimumabi saavatel patsientidel.

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

Adalimumabi saavatele patsientidele 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 Huliot kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Hulio vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Hulio ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARD) 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 avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatasept) 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 Hulioga 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“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 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).

Adalimumabi ja abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teadlikult kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Hulioga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA-ga või CD-ga 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-ga naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA-ga naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD-ga naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD-ga naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% 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 adalimumabravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärengutest 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-alfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav 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 toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Seega tohib adalimumabi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Hulio manustamist võib tekkida peapööritus ja halveneda nägemine (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 entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radioloogilise anküloseeriva spondüliidi (AS) leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti kontrollitud aja jooksul

Kesksete uuringute kontrolliga topeltprimefaasis 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 ja lihas-skeleti valu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsisest 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 tõsisest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeenias, 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 kokkuvõtte 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 hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 6. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	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); soole infektsioonid (sh 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 mükoosilised 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> infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid; divertikuliit ¹⁾
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalarakuline vähk ja lamerakuline vähk); healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**; organite soliidtuumorid (sealhulgas

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		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 neutropeenias ja agranulotsütoos); aneemia
	Sage	Leukotsütoos; trombotsütopeenias
	Aeg-ajalt	Idiopaatilise trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenias
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus; allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ ; vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia; kusihaige taseme tõus; ebanormaalne vere naatriumi tase; hüpokaltseemia; hüperglükeemia; hüpofosfateemia; dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon); ärevus; unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia); migreen; närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ ; treemor; neuropaatia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Harv	Hulgiskleroos; demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus; konjunktiviit; blefariit; silmade turse
	Aeg-ajalt	Kahelinägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus; tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ ; arütmia; südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon; õhetus; hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürism; arterite sulgus; tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma; düsnoe; köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ ; interstitsiaalne kopsuhaigus; krooniline obstruktiivne kopsuhaigus; pneumoniit; pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾ ;
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu; iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks; düspepsia; gastroösofageaalne reflukshaigus; Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit; düsfaagia;

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas; maksa steatoos; tõusnud bilirubiini tase
	Harv	Hepatiit; B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ ; autoimmuunne hepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne 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	Öine higistamine; armid
	Harv	Mitmekujuline erüteem ¹⁾ ; Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ ; angioneurootiline turse ¹⁾ ; kutaanne vaskuliit ¹⁾ ; lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs; süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus; hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
ja rinnanäärme häired		
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 tõus veres
	Teadmata	Kehamassi suurenemine ²⁾
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

²⁾ täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4–6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1-2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega

Uveiit

Patsientide puhul, kes said uveiidi 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%-l 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 adalimumabravi pärast infektsiooni taandumist.

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Pahaloomulisi kasvaja ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus adalimumabiga tehtud uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvaja 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 kasvaja. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvaja 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrolliga osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivsusega reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radioloogilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvaja (v.a lümfoom või mittemelanoom-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 (ravi kestuse mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoom-nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud 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 ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoom-nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoom-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 spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoom-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%-l adalimumabiga ravitud ja 8,1%-l platseebot ja aktiivset kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnemisel esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile

viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi III faasi kontrolliga 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%-l adalimumabiga ja 1,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4 kuni 17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1%-l adalimumabiga ravi saanutest ja 1,3%-l 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 III faasi kontrolliga 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%-l adalimumabiga ja 0,9%-l kontrollravimiga ravitud patsientidest.

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

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

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

Adalimumabi kontrolliga uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4%-l adalimumabiga ravitud ja 2,4%-l kontrollrühma patsientidest.

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud 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 eelneada maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati adalimumabi ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral kõrvaltoimetena pahaloomuliste kasvajate ja raskete infektsioonide 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 teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa 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: immunosuppressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB04

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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 0,1...0,2$ 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 maatriks-metalloproteiinide (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabiga ravitud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi uuritud enam kui 3000 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi igapäevaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime

oli olnud ebapiisav ja kelle igapäevane metotreksaadiannus oli muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA-uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli tekkinud 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 platseebot 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aasta. 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 läbimist lülitati 497 patsienti avatud jätkufaasi, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA-uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA-uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, 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 52. nädalal (röntgenleiu põhjal). RA-uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR ravivastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsendid olid RA-uuringutes I, II ja III omavahel kooskõlas. Tabelis 7 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

Tabel 7. ACR ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Ravivastus	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 randomiseeriti saama adalimumabi 40 mg annust 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 monoteeraapia ja adalimumabi monoteeraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

Tabel 8. ACR ravivastused RA-uuringus V (protsent patsientidest)

Ravivastus	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 Manni-Whitney U-testi. ^b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Manni-Whitney U-testi. ^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapia ja metotreksaadi monoterapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Manni-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 (CRP) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6%-ga patsientidest, kes said monoterapiana metotreksaati ning 23,4%-ga 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. Ravivastus 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 ravivastus

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*, TSS) ja tema komponentides, erosiooni 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 Sharp 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
Sharpi koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiooni aste	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN-i ^d skoor	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotrektsaat

^bmetotrektsaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik

^cpõhineb astaktekstil

^dliigesepilu kitsenemine

RA-uuringus V hinnati struktuuraset 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% usaldusvahemi k)	Adalimumab n = 274 (95% usaldusvahem ik)	Adalimumab /MTX n = 268 (95% usaldusvahem ik)	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
Erosiooni aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-i skoor	2,0 (1,2...2,8)	1,3 (0,5...2,1)	0,5 (0...1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^ap-väärtus on leitud pärast metotrektsaadi monoterapiat ja adalimumabi/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Manni-Whitney U-testi.

^bp-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja adalimumabi/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Manni-Whitney U-testi.

^cp-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja metotrektsaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Manni-Whitney U-testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (algväärtusega võrreldes muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotrektsaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotrektsaadi 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 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotrektsaadi monoterapiat, adalimumabi monoterapiat ja adalimumabi/metotrektsaadi kombinatsioonravi vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9. Radioloogilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupäras, adekvaatses ja kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*,

HAQ) puude indeksit, mis oli RA-uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning RA-uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey*, SF 36) tulemused toetavad neid leide adalimumab 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.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (keha pindala (*body surface area*, BSA) haaratus $\geq 10\%$ ja PASI ≥ 12 või ≥ 10), kes randomiseeritud topeltpimedates uuringutes määrati kas süsteemse ravi või valgusravi rühma. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I või II, olid eelnevalt saanud süsteemset ravi või valgusravi.

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti ka 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 uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme ravitsükli ajal. A-tsükli jooksul manustati patsientidele kas platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16-nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), B-tsükli ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ja kes algselt olid A-tsükli jooksul juhuvaliku alusel saanud ravi toimeainega, randomiseeriti taas ning neile manustati C-tsükli jooksul kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebot 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% patsientidest) kuni „raske“ (41%) või „väga raske“ (6%).

Psoriaasi uuringus II (CHAMPION) võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said 16 nädala jooksul raviks kas platseebot, MTX-i algannuses 7,5 mg ja seejärel suurendatud annuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annusega 25 mg või adalimumabi algannuses 80 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava adalimumab- ja MTX-ravi kohta. MTX-i saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse PASI ≥ 50 , ravimiannuseid enam edaspidi ei suurendatud. Kõigis ravirühmades oli keskmine ravieelne PASI-skoor 19,7 ja ravieelne PGA skoor oli „kerge“ ($< 1\%$), „mõõdukas“ (48%), „raske“ (46%) kuni „väga raske“ (6%).

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

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

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

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
≥ PASI 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 protsentuaalne osakaal, kes saavutasid ravivastuse PASI 75, on arvestatud kui kaalutletud keskmine.		
^b p < 0,001; adalimumab <i>versus</i> platseebo		

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

	Platseebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001; adalimumab <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			

„Piisava ravivastuse kadumine“ (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas ravivastuse PASI < 50 võrreldes ravieelsega, PASI-skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädalaga) esines 28%-l patsientidest psoriaasi uuringus I, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti taas platseeborühma võrreldes 5%-ga adalimumabravi jätkanutest, p < 0,001. Kõigist patsientidest, kellel pärast platseebole rerandomiseerimist kadus piisav ravivastus ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutasid PASI 75 ravivastuse 12 ja 24 nädalat pärast ravi taasalustamist vastavalt 38% (25/66) ja 55% (36/66).

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

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osalesid ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, aja mediaan retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või halvem). Ühelgi patsiendil ei esinenud ravivabal perioodil paranemist. 76,5%-l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli 16-nädalase korduvravi järgselt ravivastus PGA „puhas“ või „minimaalne“ sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravivaba tsükli ajal esines/ei esinenud haiguse retsidiiv). Korduvravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni 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 platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud adalimumabravi 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 13). Adalimumabi puhul 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 13. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	16. nädal Platseebokontrolliga		26. nädal Platseebokontrolliga		52. nädal Avatud
	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 80
$\geq$ 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 < 0,01, adalimumab versus platseebo					

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500-l mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) $\geq$ 220 ja $\leq$ 450) randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes. Samaaegne

aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD-uuring I (CLASSIC 1) ja CD-uuring II (GAIN). CD-uuring I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti 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 ravivastusega patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

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

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

Tabel 14. Kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon (patsientide protsent)

	CD uuring I: Infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Platseebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. nädal					
Kliiniline 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%-l (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud muud TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on esitatud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 15. Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N = 170	N = 172	N = 157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 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 ravivastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 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 said kortikosteroide ravi alguses

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

117 patsiendil 276-st CD uuringus I ja 272 patsiendil 777-st CD uuringutes II ja III jätkati avatud ravi adalimumabiga vähemalt kolme aasta jooksul. Vastavalt 88 ja 189 patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline ravivastus (CR-100) säilis vastavalt 102 ja 233 patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi võrreldes platseeboga statistiliselt oluline paranemine haiguspetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kus adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebogrupiga.

Uveiit täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse uveiidiga patsiendid) kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (UV I ja II). Patsiendid said platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosuppressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile 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 järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226-t inaktiivse uveiidiga patsienti, kes vajasis 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 (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

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

Kliiniline ravivastus

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

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

Analüüs Ravi	N	Ebaõnnestumise N (%)	Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR-i ^a CI 95%	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

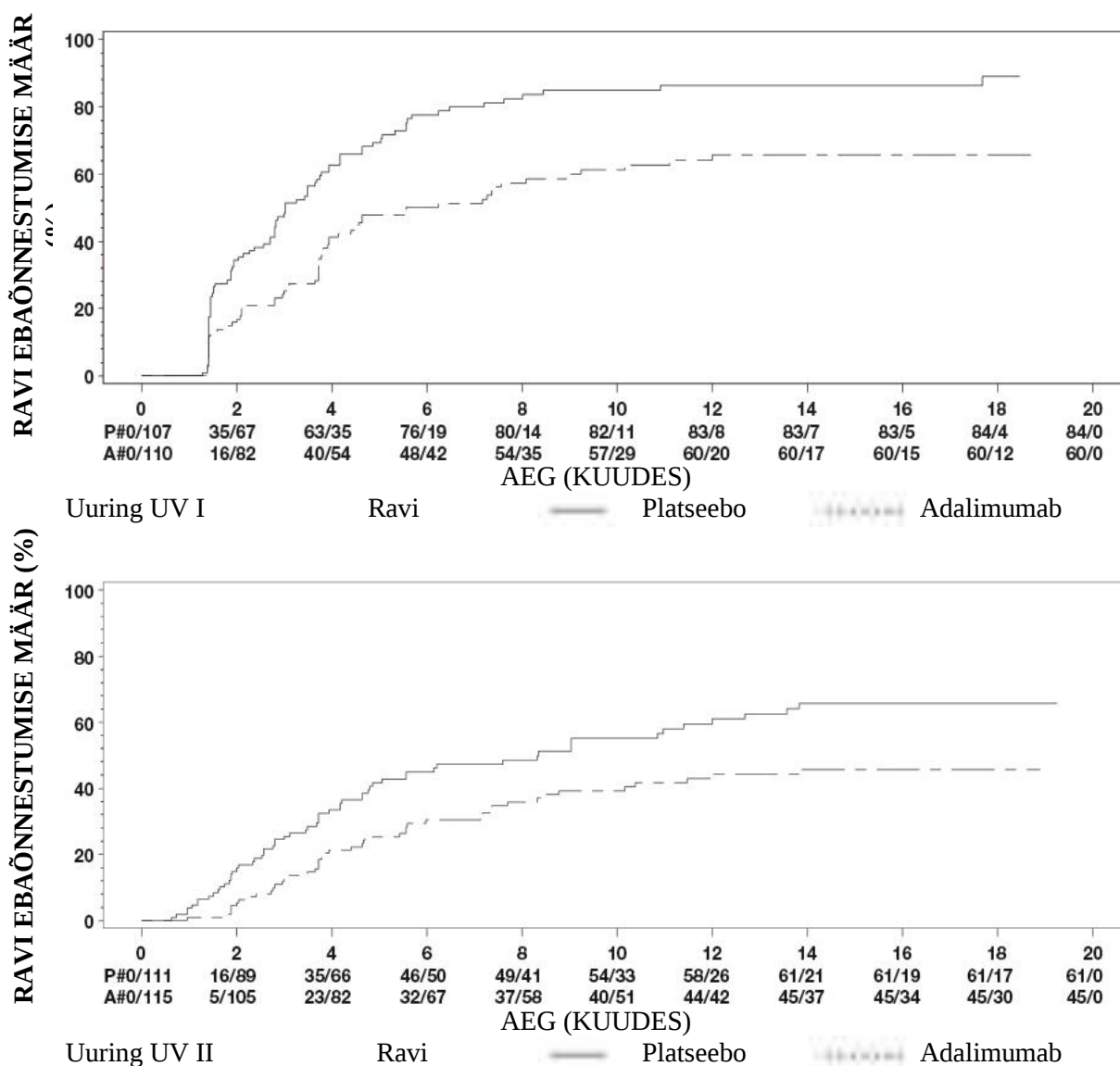
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

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



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

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364 patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 78-nädalase avatud adalimumabiga ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentses 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 latentses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud 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 patsientide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

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

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4 kuni 17 eluaastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL-LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX (metotreksaadiga) ravitavad ja mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne adalimumabi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (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 esitatud tabelis 17.

Tabel 17. Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabiannused OL-LI faasis

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

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said adalimumabi, kas 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 võrreldes algtasemega $\geq 30\%$, ≥ 2 aktiivses liigeses ja 6-st kriteeriumist mitte rohkem kui 1 paranemine $> 30\%$. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

Tabel 18. Laste ACR 30 ravivastused JIA uuringus

Grupp	MTX		Ilma MTX-ita	
Faas				
OL-LI 16 nädalat				
Laste ACR 30 ravivastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemusnäitajad				
Topeltpime 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% (64/86) ^c
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Nende hulgast, kellel 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 alguses vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi alguses 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-i kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX-iga ja monoteerapiana patsientidel, kellel MTX-i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

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

Laste ACR 30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR 50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3%/61,3%/38,7% ja 83,3%/73,3%/36,7%. 24. nädalal ravile allunud (laste ACR 30) patsientidest (n = 27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni 60. nädalani 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 mitmekeskuselises 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 kehapiina 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 liigese deformatsioon ega liigesed, mille liikuvus on piiratud ning valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtaasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -50,0%). Ägeda artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-luuringus jätkanud adalimumabirühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

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 (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus $> 20\%$ või BSA haaratus $> 10\%$, kui lesioonid on väga paksud või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei saavutatud piisavat ravivastust paikse raviga ja päikese- või valgusteraapiaga.

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

Tabel 19. 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 topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 uuritava 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 uuritava 19-st).

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata sissejuhatava ravi ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 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 tavaravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või need, kes ei talunud infliksimabi.

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

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1:1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehamassile kas väikese annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Säilitusskeem

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

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline 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 esitatud tabelis 21. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on esitatud tabelis 22.

Tabel 21. Laste CD-uuring „PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus“

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal N = 93	Väike annus 20/10 mg igal teisel nädalal N = 95	p-väärtus*
26. nädal			
Kliiniline 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 väike annus.

Tabel 22. Laste CD-uuring „Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine“

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Väike annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p-väärtus ¹
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* väike annus.

² Immunosuppressantravi 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.

Uveiid lastel

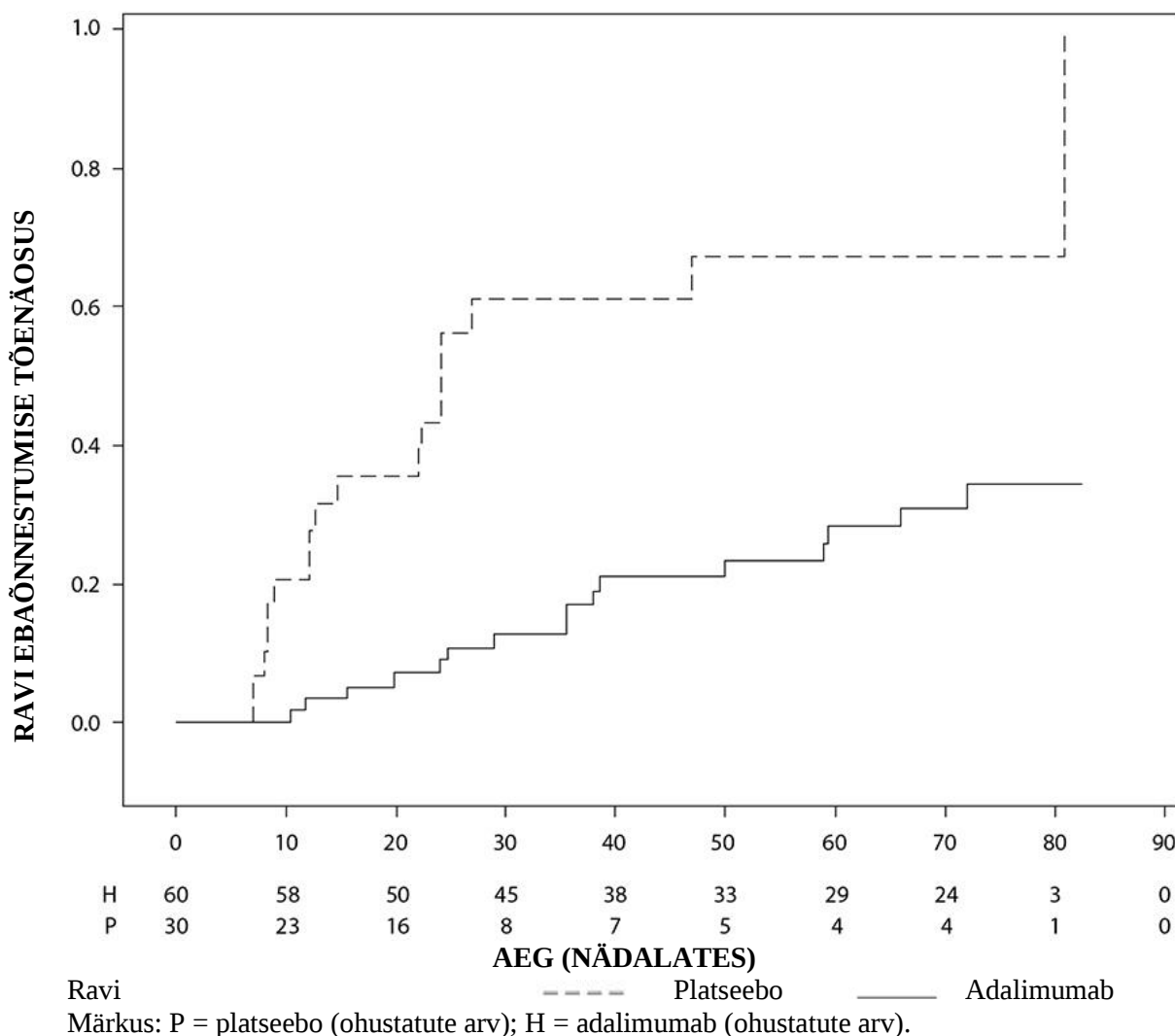
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 2, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg 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 2. Kaplani-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uueidi uuringus



5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast 24 mg/m² (maksimaalselt 40 mg) nahaalust manustamist igal teisel nädalal poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele (JIA) vanuses 4 kuni 17 aastat oli keskmine minimaalne (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48. nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) ilma samaaegse metotreksaadiga adalimumabravi korral ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) 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 metotreksaadiga adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 µg/ml (CV 101%) ja samaaegse metotreksaadiga ravi korral 7,9 ± 5,6 µg/ml (CV 71,2%).

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse annuse 24 mg/m² (maksimaalselt 40 mg) manustamist mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastel patsientidel adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse

metotreksaadita adalimumabiga ravi korral $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ ja samaaegse metotreksaadiga ravi korral $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$.

Pärast adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal annuses 0,8 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) kroonilise naastulise psoriaasiga lastele oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (CV 79%).

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi induktsiooniannus avatud uuringus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või väikest annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saanud adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase seerumis oli $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Patsientidel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase 52. nädalal $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ standardannuse grupis ja $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ väikese annuse grupis. Keskmine minimaalne tase püsis patsientidel, kes jätkasid adalimumabiga ravi režiimil igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Patsientidel, kelle annustamissagedus tõsteti režiimilt igal teisel nädalal režiimile igal nädalal, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) tase seerumis 52. nädalal $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg igal nädalal) ja $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg igal nädalal).

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.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

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

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 $4,5 \mu\text{g/ml}$ (95% CI vastavalt $0,4...47,6$ ja $1,9...10,5$).

Täiskasvanud

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (ligikaudu 40 mg) annuste manustamist oli kliirens $11...15 \text{ ml/tunnis}$, 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 reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu $5 \mu\text{g/ml}$ (ilma samaaegse metotreksaadita) ja $8...9 \mu\text{g/ml}$ (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg nahaalust manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

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

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumikontsentratsioonid 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 seerumikontsentratsioonid 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.

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.

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 ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Eritumine

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 arengutoksilisuse/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 lootele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristreaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mononaatriumglutamaat
Sorbitool (E420)
Metioniin
Polüisorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut Hulio süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 8 nädalat. Süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning hävitada, kui seda ei ole kasutatud 8 nädala jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hulio 20 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas süstlis, millel on automaatne nõelakaitse. Süstal on valmistatud tsükloolefiinpolümeerplastist ning on korgi (klorobutüülkummist) ja nõelaga (roostevaba teras), millel on nõelakate (butüüli/dieeni segupolümeerist ja polüpropüleenist).

Pakendi suurused:

- 1 süstel
- 2 süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,8 ml üheannuseline viaal sisaldab 40 mg adalimumabi (*adalimumabum*).

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 38,2 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge või pisut opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Hulio kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Huliot 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

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

Naastuline psoriaas lastel

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

Mädane hidradeniit noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit lastel

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

Uveiid lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)

Hulio soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Huliot manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Hulio annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise 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 lastel antud näidustusel.

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

Entesiidiga seotud artriit

Hulio soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Huliot manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Hulio 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-aastased. Hulio võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, sõltuvalt individuaalsest ravivajadusest.

Naastuline psoriaas lastel

Hulio soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Hulio annus naastulise psoriaasiga lastel

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 näidustatud on Hulio korduvravi, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

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

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

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

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabiga kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Nendel patsientidel on adalimumabi annustamine määratud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

Hulio 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 Hulio manustamisega igal teisel nädalal, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Hulioga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Hulioga 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 Huliot vajaduse korral uuesti kasutada.

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

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 12-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Crohni tõbi lastel

Hulio soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Hulio annus Crohni tõvega lastel

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

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

Soovitav Hulo annus haavandilise koliidiga patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 5). Hulo't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 5. Hulo annus haavandilise koliidiga lastel

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

* Lapsed, kes saavad Hulo kasutamise ajal 18-aastaseks, peavad jätkama ettenähtud säilitusannust.

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

Hulo'l puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Hulo võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, olenevalt individuaalsest ravivajadusest.

Uveiid lastel

Hulo soovitatav annus vähemalt 2-aastastele uveiidiga lastele põhineb kehakaalul (tabel 6). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Hulo raviga ilma samaaegse metotreksaadi ravita.

Tabel 6. Hulo annus uveiidiga lastel

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

Hulio 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 Hulo küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

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

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

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

Neeru-ja/või maksakahjustus

Nendel patsientidel ei ole adalimumabi kasutamist uuritud Annustamissoovitusi ei saa anda.

Manustamisviis

Huliot manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Patsientidele on saadaval ka 40 mg pen-süstel ja 40 mg süstel 40 mg täisannuse manustamiseks.

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

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

Infektsioonid

Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistide võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi adalimumabiga 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 Hulioga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid, sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid, kuni nende üle on saavutatud kontroll. Patsientidel, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos, blastomükoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb enne Hulioga ravi alustamist kaaluda ravi riski ja kasu suhet (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

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

Tõsised infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Infektsioonidega on seostatud hospitaliseerimise ja surmajuhte.

Tuberkuloos

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

Enne Hulioga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosinakkuse 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 röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliin testi ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Hulioga 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 Hulioga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Hulioga 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 Hulioga ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Hulioga 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 oportunistlikke 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, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Hulo manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Adalimumabiga 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 Hulioga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

Adalimumabi kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone esines kliiniliste uuringute käigus harva. Adalimumabiga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliiniliste uuringute käigus aeg-ajalt. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Hulo manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed 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 kasvaja 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 kasvaja 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 adalimumabi

samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket Hulioga ravitavatel patsientidel (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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõiki patsiente, eriti patsiente, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud psoraleen + UVA (PUVA) raviga, tuleb kontrollida mittemelanoom-nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Hulioga. 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 juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel Huliot kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Ravi lõpetamist adalimumabiga 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 adalimumabi saavatel patsientidel.

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

Adalimumabi saavatele patsientidele 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 adalimumabi kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on adalimumab vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Hüljo ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARD) 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 koostimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatasept) 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 Hüljoga ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada asjakohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga adalimumabi saavate patsientide ohutusest on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

Crohni tõve vastase 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“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid (*hereditary fructose intolerance*, HFI) ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui 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).

Hulio ja anakinra kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Hulio ja abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

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 ravi Hulioga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38...4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31...4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45...2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärengutest 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-alfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. Adalimumabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral.

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav 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 vähenenud. Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega tohib adalimumabi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Hulio 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 entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi (AS) leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti kontrollitud aja jooksul.

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 ja lihas-skeleti 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 teatatud ka 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 7 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 hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüingiit, nasofarüingiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp); soole infektsioonid (sh 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> infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid; divertikuliit ¹⁾

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	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	Idiopaatilise 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 taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia; kusihaige taseme tõus; ebanormaalne vere naatriumi tase; hüpokaltseemia; hüperglükeemia; hüpofosfateemia; dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon); ärevus; unetus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia); migreen; närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ ; treemor; neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos; demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus; konjunktiviit; blefariit; silmade turse
	Aeg-ajalt	Kahelinägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus; tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt; arütmia; südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon; õhetus; hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürüsm; arterite sulgus; tromboflebiit

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma; düsnoe; köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ ; interstitsiaalne kopsuhaigus; krooniline obstruktiivne kopsuhaigus; pneumoniit; pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu; iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks; düspepsia; gastroösofageaalne reflukshaigus; Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit; düsfaagia; näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas; maksa steatoos; tõusnud bilirubiini tase
	Harv	Hepatiit; B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ ; autoimmuunne hepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne 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	Öine higistamine; armid
	Harv	Mitmekujuline erüteem ¹⁾ ; Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ ; angioneurootiline turse ¹⁾ ; kutaanne vaskuliit ¹⁾ ; lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs; süsteemne erütematoosne luupus
	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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine); positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha); laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	Kehamassi suurenemine ²⁾
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

1) sealhulgas spontaansed teated

2) täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4–6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel -0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1-2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega

Mädane hidradeniit

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

Uveiit

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 adalimumabiga ravitud patsientide puhul 0,04 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsiendiaasta kohta.

Kontrolliga ja avatud uuringutes adalimumabiga täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, pneumotsüstiit, kandidiaas

aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhete ilmnese esimese kaheksa kuu jooksul pärast ravi alustamist ja need võivad peegeldada latentse haiguse taasägenemisi.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrolliga osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivsusega reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvaja (v.a lümfoom või mittemelanoom-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 (ravi kestuse mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoom-nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabiga ravitud 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 adalimumabiga ravitud 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 mille ravikestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoom-nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoom-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 spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoom-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% adalimumabiga ravitud ja 8,1% platseebot ja aktiivset kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigest reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnese esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi III faasi kontrolliga 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 patsientidest.

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4 kuni 17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse suurenemist ≥ 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 III faasi kontrolliga uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4 kuni 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 III faasi kontrolliga 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% adalimumabiga ja 0,6% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Adalimumabi kontrolliga uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

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

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud 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 eelneada 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 infektsioonsete 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 teatada 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

Hulio on bioloogiliselt sarnane ravim. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast 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 ravitud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta 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 platseebot manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaadi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aasta. 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 metotreksaadi 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 jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, 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 52. nädalal (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR ravivastus

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

Tabel 8. ACR ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Ravivastus	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 kriteeriumide 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 randomiseeriti saama adalimumabi 40 mg annust 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 monoteeraapia ja adalimumabi monoteeraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

Tabel 9. ACR ravivastused RA uuringus V (protsent patsientidest)

Ravivastus	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

Ravivastus	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-väärtus ^a	p-väärtus ^b	p-väärtus ^c
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.

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

^a 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 (CRP) < 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 ka 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 adalimumabi 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radioloogiline ravivastus

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

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 radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 10. 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
Erosiooni 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 metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik.

^c põhineb liigitusanalüüsil

^d liigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati struktureaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp Koguskooris (vt tabel 11).

Tabel 11. Keskmised radioloogilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n = 257 (95% usaldusvahemi k)	Adalimumab n = 274 (95% usaldusvahemi k)	Adalimumab/M TX n = 268 (95% usaldusvahemik)	p-väärtu s ^a	p-väärtu s ^b	p-väärtu s ^c
Sharp Koguskoor	5,7 (4,2...7,3)	3,0 (1,7...4,3)	1,3 (0,5...2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2...2,8)	1,3 (0,5...2,1)	0,5 (0...1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseeritud Sharp 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. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupäras, adekvaatses ja kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja.

Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist 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.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (keha pindala (*body surface area*, BSA) haaratus $\geq 10\%$ ja PASI ≥ 12 või ≥ 10), kes randomiseeritud topeltpimedates uuringutes määrati kas süsteemse ravi või valgusravi rühma. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I või II, olid eelnevalt saanud süsteemset ravi või valgusravi. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust 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 uuringus I (REVEAL) hinnati 1212 patsiendi seisundit kolme ravitsükli ajal. A-tsükli jooksul manustati patsientidele kas platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg ja seejärel, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist, 40 mg igal teisel nädalal. Pärast 16-nädalast ravi jätkasid patsiendid, kellel oli saavutatud vähemalt PASI 75 ravivastus (PASI skoori paranemine vähemalt 75% võrreldes ravieelsega), B-tsükli ning neile manustati avatud uuringufaasis 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kellel 33. nädalal püsis ravivastuse määr PASI ≥ 75 ka kes algselt olid A-tsükli jooksul juhuvaliku alusel saanud ravi toimeainega, randomiseeriti ning neile manustati C-tsükli jooksul kas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal või platseebot 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% patsientidest) kuni „raske“ (41%) või „väga raske“ (6%).

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

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

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

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

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
≥ PASI 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 protsentuaalne osakaal, kes saavutasid ravivastuse PASI 75, on arvestatud kui kaalutletud keskmine

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo

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

	Platseebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. metotreksaat

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. platseebo

^d $p < 0.05$ adalimumab vs. metotreksaat

„Piisava ravivastuse kadumine“ (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas ravivastuse PASI < 50 võrreldes ravieelsega, PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra võrreldes 33. nädalaga) esines 28% patsientidest psoriaasi uuringus I, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes 33. nädalal randomiseeriti taas platseeborühma, võrreldes 5%-l adalimumabiga ravi jätkanutest, $p < 0,001$. Kõigist patsientidest, kellel pärast platseebole re-randomiseerimist kadus piisav ravivastus ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutasid PASI 75 ravivastuse 12 ja 24 nädalat pärast korduva ravi alustamist vastavalt 38% (25/66) ja 55% (36/66).

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

Kokku 347 stabiilse ravivastusega patsienti osalesid ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises avatud jätku-uuringus. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid taastusid aja jooksul, aja mediaan retsidiivi tekkeni oli ligikaudu 5 kuud (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või halvem). Ühelgi patsiendil ei esinenud ravivabal perioodil paranemist. 76,5%-l (218/285) kõigist patsientidest, kellel alustati ravi uuesti, oli 16-nädalase korduvravi järgselt ravivastus PGA „puhas“ või „minimaalne“ sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% [123/178] ja 88,8% [95/107] patsientidest, kellel ravivaba tsükli ajal esines/ei esinenud haigusretsidiiv). Korduvravi perioodil oli ravimi ohutusprofiil samasugune nagu enne ravikatkestust.

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni 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 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 hindamise 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 14). Adalimumabi puhul 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 14. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	16. nädal Platseebokontrolliga		26. nädal Platseebokontrolliga		52. nädal Avatud
	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 80
$\geq$ 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.

Mädane hidradeniit täiskasvanutel

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

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

Uuringus HS-II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal 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 antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumabi 40 mg igal nädalal, adalimumabi 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. Keskmise ekspositsioon kogu adalimumabi populatsioonis oli 762 päeva. Kõigis kolmes uuringus kasutasid patsiendid igapäevaselt paikset antiseptilist ainet.

Kliiniline ravivastus

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside ja eritisega fistulite süvenemise vältimist hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku abil (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]) abstsesside ja põletikuliste sõlmede üldarvu vähemalt 50% vähenemine ilma abstsesside arvu ja eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes algtaasemega). HS-iga seotud nahavalu vähenemist hinnati numbrilise hindamiskaala põhjal patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist skooriga 3 või enam 11-punktilisel skaalal.

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCR-i. Uuringus HS-II ilmnas 12. ravinädalal oluliselt suuremal hulgal patsientidel kliiniliselt oluline HS-iga seotud nahavalu vähenemine (vt tabel 15). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem haiguse ägenemise risk esimese 12 ravinädala jooksul.

Tabel 15. Efektiivsuse tulemused 12. nädalal uuringutes HS-I ja HS-II

	Uuring HS-I		Uuring HS-II	
	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal
Mädase hidradeniidi kliiniline ravivastus (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Nahavalu $\geq$ 30% 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 randomiseeritud patsientide hulgas.

^b Patsientide hulgas, kellel oli HS-iga seotud nahavalu algskoor ≥ 3 numbrilise hindamiskaala 0–10 põhjal; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujuteldav nahavalu.

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

12. ravinädalal saavutati platseeboga võrreldes algtasemest suurema nahaspetsiifilise tervisega seotud elukvaliteedi paranemine, mida mõõdeti Dermatoloogilise Elukvaliteedi Suhtarvuga (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI; HS-I ja HS-II uuringutes), patsiendi üldise rahulolu raviskeemiga, mida mõõdeti Ravi Rahulolu Küsimustikuga (Ravimid) (TSQM; HS-I ja HS-II uuringutes), ning füüsilise tervisega, 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 16).

Tabel 16. Patsientide hulk^a, kes saavutasid HiSCR-i^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 adalimumabile annuses 40 mg igal nädalal.

^b Patsiendid, kes vastasid uuringuplaani kriteeriumitele ravivastuse või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravile mittereageerinud.

Patsientide hulgas, kellel esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt iganädalast ravi adalimumabiga, 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 adalimumabi ravi 12. nädalal katkestati, taastus HiSCR määr ravi katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast adalimumabiga ravi taasalustamist annuses 40 mg igal nädalal (56,0%).

Crohni tõbi täiskasvanutel

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

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 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. Esmaset ravivastuseta patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

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

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

Tabel 17. Kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon (patsientide protsent)

	CD uuring I: Infliksimabi varem mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Platseebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR100)	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 esitatud tabelis 18. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 18. Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N = 170	N = 172	N = 157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 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 ravivastus (CR100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 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 said kortikosteroide ravi alguses

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saanud patsientidest ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi

jätkamisest 12. nädalani. Ravi jätkamine kauem kui 12 nädalat ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi võrreldes platseeboga statistiliselt oluline paranemine haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas adalimumabi 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kus adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebogruppiga.

Uveiiit täiskasvanutel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud anterioorse 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 patsienti, kel oli aktiivne uveiiit vaatamata ravile 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 järkjärguline 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 järkjärgulise 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 (*anterior chamber*, AC) olevate rakkude arvu astet, klaaskeha hägususe (*vitreous haze*, VH) astet ja parimat korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity*, BCVA).

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

Kliiniline ravivastus

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

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

Analüüs Ravi	N	Ebaõnnestumise N (%)	Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR-i ^a CI 95%	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)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

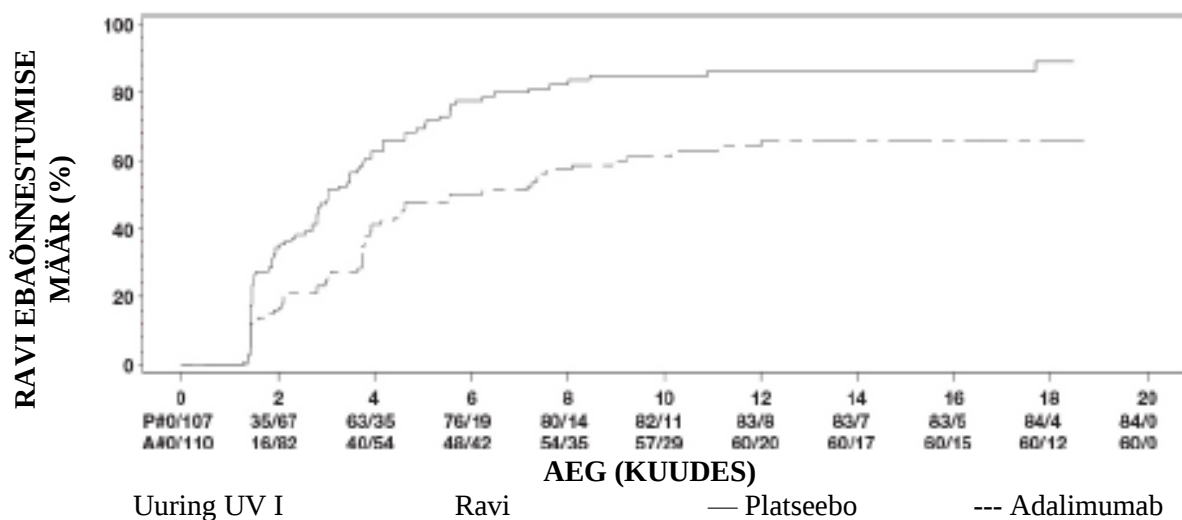
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

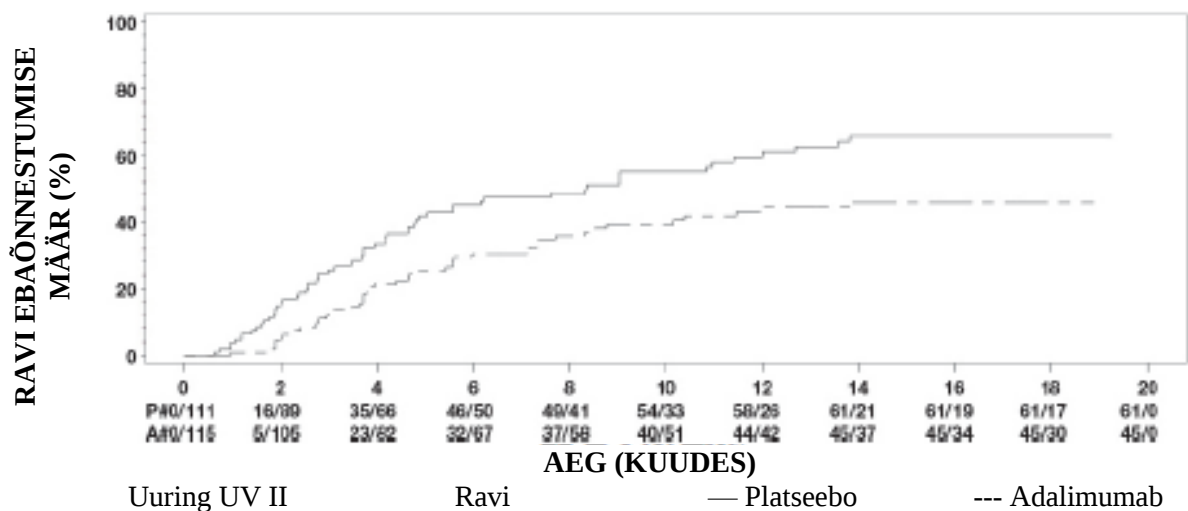
^a HR adalimumabi vs platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^b 2-poolne P-väärtus logaritmilisest astaktestist.

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

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





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

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsiooni või vitrektomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 78-nädalase avatud adalimumabiga ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentsses 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 latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4.kuni17 aastat). 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 adalimumabi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (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 esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL-LI faasis

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

Patsiendid, kellel esines 16 ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said adalimumabi, kas 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 21. Laste ACR 30 vastused JIA uuringus

Grupp	MTX		Ilma MTX-ita	
Faas				
OL-LI 16 nädalat				
Laste ACR 30 ravivastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemusnäitajad				
Topeltpime 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
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Nende hulgast, kellel ilmnes 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. Neid tulemusi arvestades soovitatatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX-iga ja monoteraapiana patsientidel, kellel MTX-i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

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

Laste ACR 30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR 50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3%/61,3%/38,7% ja 83,3%/73,3%/36,7%. 24. nädalal ravile allunud (Laste ACR 30) patsientidest (n = 27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni 60 nädalat 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 mitmekeskuselises 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 kehapiinna 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 kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetuse, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon ega liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või hellus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine

protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanne väärtus -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -50,0%). Ägeda artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv (TJC), paistes liigeste arv (SJC), laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

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 (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapindala) haaratus $> 20\%$ või BSA haaratus $> 10\%$, kui lesioonid on väga paksud või PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, psoriaasi ulatuse ja raskuse indeks) ≥ 20 või ≥ 10 koos näo, suguelundite või käte/jalgade kliiniliselt olulise haaratusega) ja kellel ei 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 22. 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 topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 uuritaval 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 uuritaval 19-st).

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

Mädane hidradeniit noorukitel

Mädase hidradeniidiga noorukitel ei ole adalimumabiga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Adalimumabi efektiivsuse prognoosimisel HS-iga noorukite ravis on lähtutud HS-iga täiskasvanud patsientidel näidatud efektiivsusest ja ekspositsiooni-ravivastuse suhtest ning tõenäosusest, et haiguse kulgu, 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 ka lastel sarnaste või sagedamini manustatavate annuste puhul (vt lõik 5.2).

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 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 tavaravile (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 esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Säilitusskeem

Patsiendi kehakaal	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 esitatud tabelis 24. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on esitatud tabelis 25.

Tabel 24. 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 25. 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 Immunosuppressantravi 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 lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus 93 mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga lapsel vanuses 5 kuni 17 aastat (Mayo skoor 6...12 koos endoskoopia alamskooriga 2...3), kes ei saavutanud konventsionaalse raviga piisavat ravivastust või kellel esines selle ravi suhtes talumatus. Ligikaudu 16% uuringus osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamisel kortikosteroidide, lubati pärast 4. nädalat kortikosteroidravi vähendada.

Uuringu induktsiooni perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtega 3:2 adalimumabi topeltpimedasse ravirühma induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseeboga 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal. Mõlemad rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Pärast uuringu ülesehituse muutmist said ülejäänud 16 patsienti, kes registreerusid induktsiooni perioodil, avatud ravi adalimumabiga 0- ja 1. nädalal induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnis kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (*Partial Mayo Score*, PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$), saama võrdselt adalimumabi topeltpimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringuplaani muutmist randomiseeriti 12 täiendavat patsienti, kellel ilmnis kliiniline ravivastus PMS-i järgi, saama platseebot, kuid neid ei kaasatud efektiivsust kinnitavasse analüüsi.

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

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

Efektiivsuse tulemused

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

Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltipimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 26.

Tabel 26. Kliiniline paranemine PMS-i järgi 8. nädalal

	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 16 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^c Välja arvatud avatud induktsiooniannus adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal 1. märkus: mõlemad induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). 2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajat saavutatuks.		

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui Mayo skoori vähenemine ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$ algväärtusest) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta paranemine FMS-i järgi (määratletud kui Mayo endoskoopia skoor ≤ 1) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile mittereageerinute hulgas ja kortikosteroidivabal paranemisel olevate uuringus osalejate osakaalu FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas hinnati patsientidel, kes said adalimumabi topeltipimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses (tabel 27).

Tabel 27. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal

	Adalimumab^a Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^b Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt mg) igal nädalal ^c Patsiendid, kes saavad enne ravi algust samaaegselt kortikosteroide Märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

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

Tabel 28. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

	8. nädal	
	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine PUCAI järgi	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nädal	
	Adalimumab^d Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^e Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Adalimumab a 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal 1. märkus: mõlemad induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). 2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajaid saavutatuks 3. märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

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

Elukvaliteet

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

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

Uveiti lastel

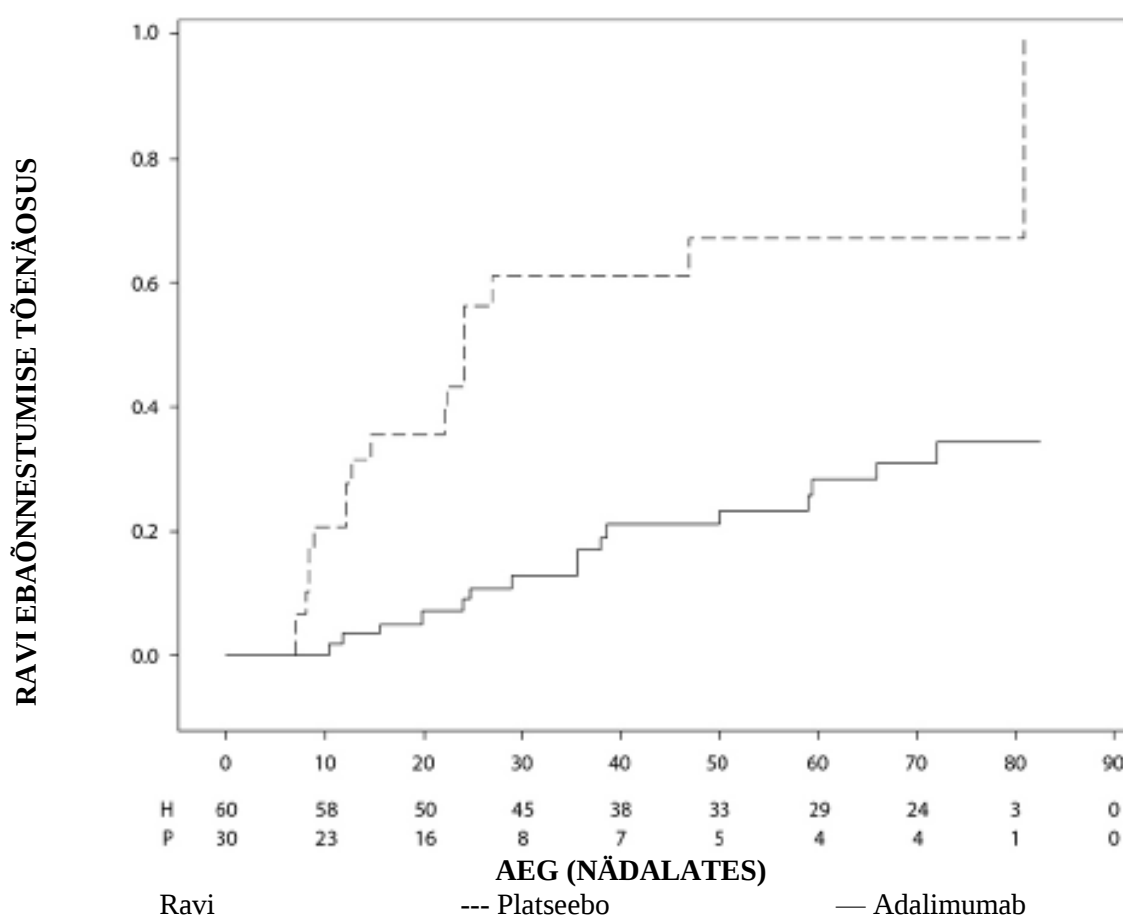
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anteriorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 2, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg 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 2. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveidi uuringus



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

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

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m² (maksimaalselt 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 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 metotreksaadiga ravi korral 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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.

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

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

Adalimumabi 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.

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

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

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul ekspositsiooni seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhul kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhul kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 µg/ml (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Täiskasvanud

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

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne 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 igal nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli ravimi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon adalimumab monoterapia ajal (annuses 40 mg igal teisel nädalal) 5 µg/ml.

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

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 säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

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.

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 ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Eritumine

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, korduvtoksisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüo-loote arengutoksilisuse/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 kartsinogeensusuuringuid ega viljakuse ja postnataalse toksilisuse hindamist teostatud, kuna puuduvad sobivad antikehamudelid, millel oleks vähene ristuv reaktiivsus närilise TNF-iga ja närilistel tekkivate neutraliseerivate antikehadega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mononaatriumglutamaat
Sorbitool (E420)
Metioniin
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hulio 40 mg süstelahus üheannuselises viaalis (I tüüpi klaas), mis on suletud kummikorgi (fluoropolümeer-lamineeritud butüülkumm), alumiiniumkinniti ja äratõmmatava tihendiga.

Igas üksikpakendis sisaldub: 1 viaal (0,8 ml steriilset lahust), 1 tühi steriilne süstal, 1 süstlanõel, 1 steriilne viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

Mitmikpakend, mis sisaldab 2 viaali (2 ühe viaaliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg süstelahus süstlis

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Hulio 40 mg süstelahus süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline süstel sisaldab 40 mg adalimumabi (*adalimumabum*).

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 0,8 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi (*adalimumabum*).

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel või pen-süstel sisaldab 38,2 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge või pisut opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Hulio kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

Huliot võib monoteraapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui metotreksaatravi jätkamine on sobimatu.

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

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Hulio kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Huliot võib manustada monoteraapiana, juhul kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine

metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS-i radiograafilise leiuta

Hulio on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ei ole AS-i radiograafilist 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

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

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

Hulio 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

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

Crohni tõbi

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

Hulio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA), on ebapiisav või kellel on talumatus või meditsiinilised vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit lastel

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

Uveiit

Hulio 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.

Uveiit lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Reumatoidartriit

Hulio soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Hulioga ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

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

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus 40 mg Hulirole 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.

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

Manustamise katkestamine

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

Olemasolevad andmed viitavad, et adalimumabiga ravi taasalgustamisel pärast 70-päevast või pikemat ravipausi on kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiili sarnane katkestamisele eelnenuga.

Anküloseeriv spondüliit, radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

Hulio soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS-i 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 Hulirole 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.

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

Mädane hidradeniit

Täiskasvanud hidradeniidiga patsientidele on soovituslik Hulio annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas 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). Hulioga ravi ajal võib jätkata antibiootikumide kasutamist. Hulioga 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 korral võib jätkata Hudio 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).

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

Crohni tõbi

Soovitatav annustamisskeem Hulioga ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 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 süstena. Kui patsient on lõpetanud Hudio kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Huliot 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 langust 40 mg Hulioga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

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

Haavandiline koliit

Soovitatav annustamisskeem Hulioga 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 päevas 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 juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust 40 mg Hulioga igal teisel nädalal, võivad saada kasu Hudio 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. Hulioga ravi ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

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

Uveit

Hulio 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. Hulioga 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 Hulioga ravi alustamist.

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse korrigeerimine 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 (vähemalt alates 2 -aasta vanusest)

Hulio soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Huliot manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Hulio annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise 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.

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

Entesiidiga seotud artriit

Hulio soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Huliot manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Hulio 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.

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

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

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

Naastuline psoriaas lastel

Hulio soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Hulio annus naastulise psoriaasiga lastel

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 Hulio korduvravi on näidustatud, tuleb kinni pidada eespool kirjeldatud juhenditest ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

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

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

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

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

Hulio 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 Hulio manustamisel igal teisel nädalal, võib kaaluda annuse suurendamist 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Hulioga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Hulioga 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 Huliot vajaduse korral uuesti kasutada

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

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus alla 12-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Crohni tõbi lastel

Hulio soovitatav annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Hulio annus Crohni tõvega lastel

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

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Hulio annus haavandilise koliidiga lastel

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

* Lapsed, kes saavad Hulio kasutamise ajal 18-aastaseks, peavad jätkama ettenähtud säilitusannust.

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

Hulio'l puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Hulio võib olla saadaval ka teiste tugevuste ja/või ravimvormidena, olenevalt individuaalsest ravivajadusest.

Uveiid lastel

Hulio soovitatav annus vähemalt 2-aastastele uveiidiga lastele põhineb kehakaalul (tabel 6). Huliot manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Hulio raviga ilma samaaegse metotrektsaadi ravita.

Tabel 6. Hulio annus uveiidiga lastel

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

Hulio 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 Hulio küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

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

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

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

Manustamisviis

Huliot manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Patsientidele, kellel on vaja manustada vähem kui 40 mg täisannus, on saadaval 40 mg lastele ettenähtud vial.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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

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

Infektsioonid

Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistide võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsiste infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi adalimumabiga 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 Hulioga ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad aktiivsed infektsioonid (sealhulgas kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid), kuni kontroll nende üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükokooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükokoos, blastomükokoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb enne Hulioga ravi alustamist kaaluda ravi riski ja kasu suhet (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib Hulioga ravi ajal uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Hulioga manustamine katkestada ning alustada sobiva antibakteriaalse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma adalimumabi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiiveeruv 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 Hulioga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka 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 tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Hulioga 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 Hulioga ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitustele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Hulioga 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 Hulioga ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Hulioga 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 oportunistlikke 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, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning Hulo manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Hulioga 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 Hulioga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide, sealhulgas adalimumabi, kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillaini-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma adalimumabi kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Hulioga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Hulioga 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 tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Hulo manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed 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 kasvaja 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 kasvaja 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 ilmnunud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakuline lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Hulioga (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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud psoraleen + UVA (PUVA) raviga, tuleb kontrollida mittemelanoom-nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Hulioga. 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 pahaloolumulisi 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 pahaloolumuliste 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 juhenditele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel adalimumabi kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Ravi lõpetamist Hulioga 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 adalimumabiga ravi alustamist.

Patsientidele, kes kasutavad adalimumabi, 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 adalimumabi kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on adalimumab vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Hulioga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARD) 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 koostimete avaldumiseks 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 adalimumabiga 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“.

Teadadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid (*hereditary fructose intolerance*, HFI) ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoterapiiana kui koos metotreksaadiga. Kui adalimumabi kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes adalimumabi monoterapiaga. 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).

Adalimumabi ja abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

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 ravi Hulioga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (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 teiste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutada uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

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

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

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kellel oli adalimumabiga ekspositsioon emakas, ei ole soovitatav 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 adalimumabi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil kesketes 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 entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi (AS) leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase 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 ja lihas-skeleti 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 kokkuvõtte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 7 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 hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüingiit, nasofarüingiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis ja gripp); soole infektsioonid (sh 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> infektsioonid); bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid; divertikuliit ¹⁾
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, kopsukasvaja ja kilpnäärme kasvaja); melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ ; merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ ; Kaposi sarkoom

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenias ja agranulotsütoos); aneemia
	Sage	Leukotsütoos; trombotsütopeenias
	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenias
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus; allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ ; vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia; kusiha taseme tõus; ebanormaalne vere naatriumi tase; hüpokaltseemia; hüperglükeemia; hüpofosfaateemia; dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tujukõikumised (sh depressioon); ärevus; unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia); migreen; närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ ; treemor; neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos; demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus; konjunktiviit; blefariit; silmade turse
	Aeg-ajalt	Kahelinägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus; tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ ; arütmia; südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon; õhetus; hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürüsm; arterite sulgus; tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma; düsnoe; köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ ; interstitsiaalne kopsuhaigus; krooniline obstruktiivne kopsuhaigus; pneumoniit; pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu; iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks; düspepsia; gastroösofageaalne reflukshaigus; Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit; düsfagia; näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas; maksa steatoos; tõusnud bilirubiini tase
	Harv	Hepatiit; B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ ; autoimmuunne hepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne 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	öine 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	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskramplik valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs; süsteemne erütematoosne luupus
	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; pürekia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine); positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha); laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	Kehamassi suurenemine ²⁾
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on esitatud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

²⁾ täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4–6 kuud kestnud raviperioodil oli kehamassi keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel -0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1–2 aastat, täheldati kehamassi suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega

Mädane hidradeniit

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 adalimumabi patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, 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 ekstrapulmonaarsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükooos, koktsiidoidmükooos, pneumotsüstiit, kandidiaas aspergilloos ja listerioos). Enamik tuberkuloosijuhte ilmnis 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 adalimumabiga tehtud uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel läbi viidud adalimumabi uuringus ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloolumulisi kasvajaid ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel. 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 aktiivsusega reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS-i leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoom-nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 adalimumabi saanud patsiendi hulgas versus 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (ravi kestus mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoom-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 kartsinome esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) juhtu 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 kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoom-nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoom-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 spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaansest teatatud mittemelanoom-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% adalimumabiga ravitud ja 8,1% platseebot ja aktiivset kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kahel ilmnese esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi III faasi kontrolliga 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 kuni 17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6 kuni 17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse suurenemist ≥ 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 III faasi kontrolliga uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4 kuni 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 III faasi kontrolliga 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% adalimumabiga ja 0,6% kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi kontrolliga uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

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

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud 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 eelneka 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 infektsioonide 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 teatada 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

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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 0,1 \dots 0,2$ 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 maatriks-metalloproteiinide (MMP-1 ja MMP-3) sisaldus seerumis. Adalimumabi ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNF-alfa taseme märkimisväärselt 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi igapäevaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle igapäevane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta 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 platseebot 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 kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aasta. 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 platseebo 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 jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

Jätaku-RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, 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 52. nädalal (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis.

ACR ravivastus

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

Tabel 8. ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Ravivastus	RA uuring Ia**		RA uuring IIa**		RA uuring IIIa**	
	Platseebo/ 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 kriteeriumide 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 annust 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 monoterapija ja adalimumabi monoterapija korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

Tabel 9. ACR ravivastused RA uuringus V (protsent patsientidest)

Ravivastus	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 monoterapija ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

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

^a p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapija ja metotreksaadi monoterapija 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 (CRP) < 2,6) 42,9% patsientidest, kes said adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapijana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes said adalimumabi monoterapiat. Adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui ka 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 adalimumabi 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radioloogiline ravivastus

RA uuringus III, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena

modifitseeritud Sharp Koguskooris (*modified Total Sharp Score*, TSS) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 10).

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 radiograafiliselt 8. aastal. Nendest 48 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progressiooni, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharp koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 10. 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
Erosiooni 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 metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste 95% usaldusvahemik.

^c põhineb liigitusanalüüsil

^d liigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati struktureaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp Koguskooris (vt tabel 11).

Tabel 11. Keskmised radioloogilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n = 257 (95% usaldusvahemi k)	Adalimumab n = 274 (95% usaldusvahemi k)	Adalimumab/M TX n = 268 (95% usaldusvahemik)	p-väärtu s ^a	p-väärtu s ^b	p-väärtu s ^c
Sharp Koguskoor	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

^a 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 modifitseeritud Sharp Koguskooris ≤ 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. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupäras, adekvaatses ja kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist 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.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Aktiivse anküloseeriva spondüliidiga 393 patsiendil, kelle vastus tavaravile 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 patsiendid said igal teisel 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 järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanud.

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

Tabel 12. Tõhususe vastused platseebokontrolliga AS-i 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 Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Nii SF-36 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, topeltpimedas, platseebokontrolliga AS-i uuringus II.

Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus radiograafilise 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 adalimumabi avatud raviga

Uuring nr-axSpA I

Uuringus nr-axSpA I hinnati 185 patsiendil adalimumabi annust 40 mg igal teisel nädalal randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus aktiivse nr-axSpA-ga patsientidel (ravieelselt oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) adalimumabi ravi saanud patsientidel 6,4 ja platseebot saanutel 6,5), kellel puudus piisav ravivastus MSPVA-de suhtes või esines talumatus vähemalt ühe MSPVA suhtes või vastunäidustus MSPVA-de kasutamiseks.

Uuringu alustamisel 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 13).

Tabel 13 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-i 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 sakroiliakaalliigesest ^{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*)
- ^b Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ankylosing spondylitis disease activity score*)
- ^d Keskmise muutus võrreldes ravieelsetega
- ^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 adalimumabi 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 (CRP) ja 104 (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

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

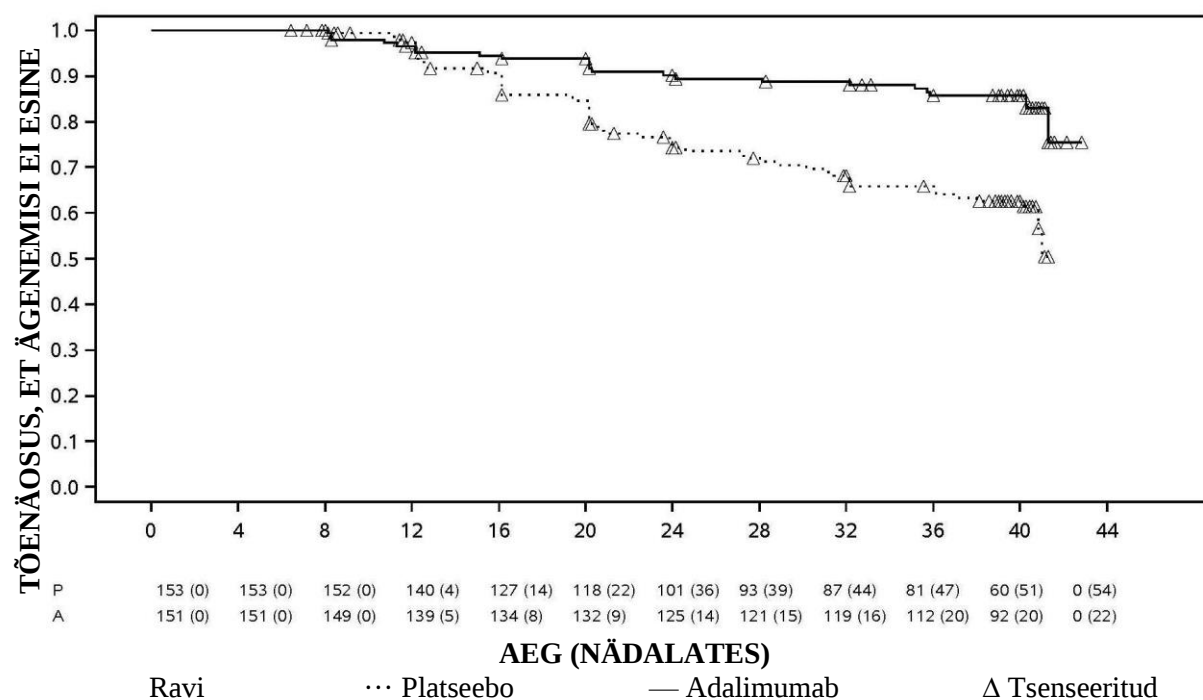
Uuring nr-axSpA II

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmise 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 valguga) tase. 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 topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu kogukestus 68 nädalat). Isikutel, kellel tekkis ägenemine topeltpimeda 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. Topeltpimeda perioodi kestel ei esinenud haiguse ägenemisi suuremal protsendil adalimumabi 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 = platseebo (riskipatsientide arv (ägenemised)); A = adalimumab (riskipatsientide arv (ägenemised))

68 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 taasalusamist.

68. nädalaks oli pidevat adalimumabiga ravi saanud patsientidel tõendatud statistiliselt olulisem aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite paranemine võrreldes nende patsientidega, kes olid uuringu topeltpimedas perioodis määratud ravimi ärajätku rühma (tabel 14).

Tabel 14. 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 Algtasemenä defineeriti avatud faasi algus, kui patsientidel oli aktiivne haigus.

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ancylising spondylitis disease activity score*)

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

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

Psoriaatiline artriit

Mõõduka kuni raske aktiivsusega 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 spondüliidi-laadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

Tabel 15. ACR vastus platseebokontrolliga psoriaatilise artriidi uuringutes (protsent patsientidest)

	PsA uuring I		PsA uuring I	
Vastus	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 metotreksaatravi korral kui ilma selleta. ACR vastused säilisid avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radiograafilisi muutusi. Röntgenülesvõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadest uuringu alguses (*baseline*) ja 24. nädalal topeltpimedes perioodis, kui

patsiente raviti adalimumabi või platseeboga ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid adalimumabi avatud uuringus. Kasutati modifitseeritud Sharp koguskoori (*modified total Sharp score*, mTSS), mis sisaldas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharp koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

Adalimumabi ravi pidurdas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna algtasemelt keskmise mTSS järgi (keskväärtus $\pm$ 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 ilmnunud radiograafilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani ($n = 102$), 84%-l ei ilmnunud radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul.

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

Psoriaas

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (keha pindala (*body surface area*, 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 valgusravi. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust 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 efektiivsust ja ohutust metotreksaadi ja platseeboga 271 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 16 ja 17).

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

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
≥ PASI 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 vs. platseebo

Tabel 17. Psoriaasi uuring II (CHAMPION) – efektiivsustulemused 16. nädalal

		Platseebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 108 n (%)
≥ PASI 75		10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100		1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne		6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. metotreksaat

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. platseebo

^d $p < 0.05$ adalimumab vs. metotreksaat

Psoriaasi uuringus I, 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 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. Mitte-ravi perioodil psoriaasi sümptomid naasesid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud mitte-ravi perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kes said korduvravi, saavutasid PGA tulemuse „puhas“ või „minimaalne“ pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata taastekkest mitte-ravi perioodil (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud mitte-ravi perioodil). Kordusravi ajal täheldati mitte-ravi eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

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 võrreldes platseeboga 72 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 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 18). 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 18. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	16. nädal Platseebokontrolliga		26. nädal Platseebokontrolliga		52. nädal Avatud
	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 80
$\geq$ 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.

Mädane hidradeniit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati juhuslikustatud topeltpimedates platseebo kontrollgrupiga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt HS 3-kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või puudulik ravivastus. HS-I ja HS-II patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal 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 (adalimumabi 40 mg igal nädalal, adalimumabi 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 antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (adalimumabi 40 mg igal nädalal, adalimumabi 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 eritisega fistuleid hinnati mädase hidradeniidi kliinilise vastuse abil (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR; vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suureneda abstsesside arv ning eritisega 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 19). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

Tabel 19. Efektiivsuse tulemused 12. ravinädalal HS uuringutes I ja II

	Uuring HS-I		Uuring HS-II	
	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal
Mädase hidradeniidi kliiniline ravivastus (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 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 randomiseeritud patsientide hulgas.

^b Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3 , põhinedes numbrilisel hindamisskaalal 0–10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujuteldav nahavalu.

Adalimumabiga ravi 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritisega 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 eritisega 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 20).

Tabel 20. Patsientide hulk^a, kes saavutasid HiSCR-i^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 mittereageerinud.

Patsientide hulgas, kellel esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt iganädalast ravi adalimumabiga, 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 adalimumabiga raviga taasallustamist annusega 40 mg igal nädalal tasemeni, mida täheldati enne ravi katkestamist (56,0%).

Crohni tõbi

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

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD uuring I (CLASSIC 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 ≥ 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 esitatud tabelis 21.

Tabel 21. 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 (CR100)	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 grupil 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 esitatud tabelis 22.

Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 22. Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine (patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N = 170	N = 172	N = 157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 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 ravivastus (CR100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 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 said kortikosteroide ravi alguses

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-l ja 189-l patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline vastus (CR-100) säilis vastavalt 102-l ja 233-l patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, 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.

Haavandiline koliit

Adalimumabi korduva annuse ohutust ja efektiivsust hinnati mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 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 esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Ravivastus, kliiniline paranemine ja limaskesta paranemine uuringus UC-II (patsientide protsent)

	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal
52. nädal	N = 246	N = 248
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

Kliiniline paranemine: 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 raviga IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) skoori paranemine.

Uveiit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidiga täiskasvanud patsientidel (välja arvatud isoleeritud 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 järkjärguline 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 järkjärgulise 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 võrreldes platseebo saanud patsientidega (vt tabel 24). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

Tabel 24. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

Analüüs Ravi	N	Ebaõnnestumise 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

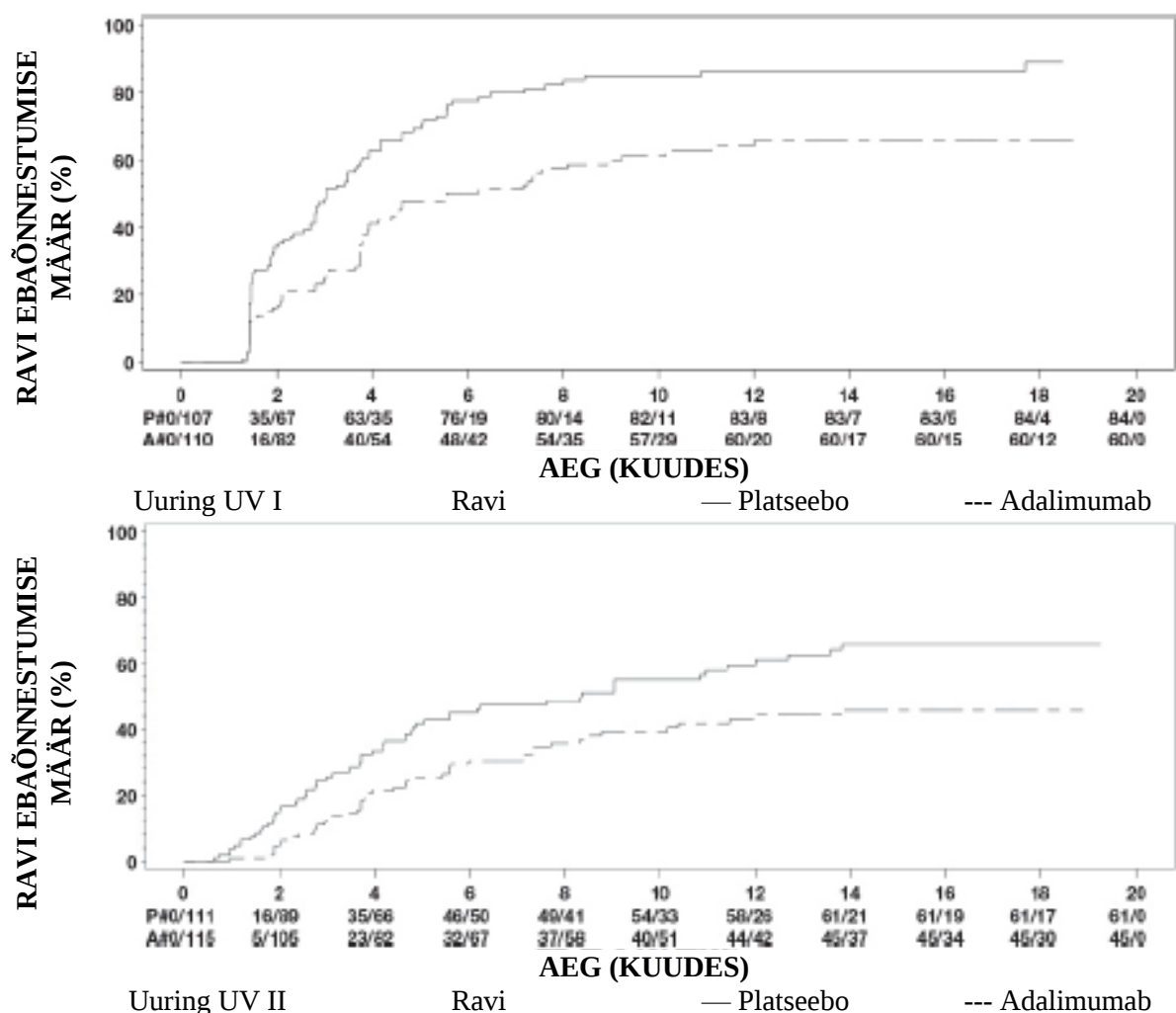
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

^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)



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

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424-st isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 78-nädalase avatud adalimumabiga ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentsses 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 latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud 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 arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse

tervise ja üldskoori osas uuringus UV I ning üldise nägemise ja vaimse tervise osas uuringus UV II. Nägemisega seotud toimed ei olnud arvuliselt adalimumabi kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

Adalimumabi kasutamise ajal võivad tekkida adalimumabivastased antikehad.

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4 kuni 17 aastat). 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 adalimumabi 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 esitatud tabelis 25.

Tabel 25. Patsientide vanuseline jaotus ja saadud adalimumabi annused OL-LI faasis

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

Patsiendid, kellel esines 16 ravinädalaks laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said kas adalimumabi 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumid defineeriti kui laste 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 26. Laste ACR 30 vastused JIA uuringus

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Nende hulgast, kellel ilmnes ravivastus 16. nädalal (n = 144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 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. Neid tulemusi arvestades soovitatatakse adalimumabi kasutada kombinatsioonis MTX-ga ja monoterapiiana patsientidel, kellel MTX-i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

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

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

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises 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 adalimumabi arvestusega 24 mg/m² kehapiinna 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 kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetuse, mille põhjuseks ei olnud liigesedeformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine

protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan -88,9%) ja platseeborühmas - 11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -50,0%). Ägeda artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv (TJC), paistes liigeste arv (SJC), laste ACR 50 ravivastus ja laste ACR 70 ravivastus.

Naastuline psoriaas lastel

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

Patsientidele manustati adalimumabi annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg) või metotreksaati 0,1...0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) 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 27. 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 topeltpimedas perioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 uuritaval 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6%-l (10 uuritaval 19-st).

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

Mädane hidradeniit noorukitel

HS-iga noorukitel ei ole adalimumabiga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Adalimumabi efektiivsuse prognoosimisel HS-iga noorukite ravis on lähtutud HS-iga täiskasvanud patsientidel näidatud efektiivsusest ja ekspositsiooni-ravivastuse suhtest ning tõenäosusest, et haiguse kulgu, patofüsioloogia ja adalimumabi 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 ka lastel sarnaste või sagedamini manustatavate annuste puhul (vt lõik 5.2).

Crohni tõbi lastel

Adalimumab 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 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 tavaravile (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 esitatud tabelis 28.

Tabel 28. Säilitusskeem

Patsiendi kehakaal	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 esitatud tabelis 29. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on esitatud tabelis 30.

Tabel 29. Laste CD uuring „PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus“

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

* p-väärtus võrdluses standardannus versus madal annus.

Tabel 30. Laste CD uuring „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 Immunosuppressantravi 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 lastel

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

Uuringu induktsiooni perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtega 3:2 adalimumabi topeltpimedasse ravirühma induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseeboga 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal. Mõlemad rühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Pärast uuringu ülesehituse muutmist said ülejäänud 16 patsienti, kes registreerusid induktsiooni perioodil, avatud ravi adalimumabiga 0- ja 1. nädalal induktsiooni annuses 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnis kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (*Partial Mayo Score*, PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$), saama võrdselt adalimumabi topeltpimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringuplaani muutmist randomiseeriti 12 täiendavat patsienti, kellel ilmnis kliiniline ravivastus PMS-i järgi, saama platseebot, kuid neid ei kaasatud efektiivsuse kinnitavasse analüüsi.

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

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

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 31. Kliiniline paranemine PMS-i järgi 8. nädalal

	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

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

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

^c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

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

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

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

Tabel 32. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal

	Adalimumab^a Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^b Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)

	Adalimumab^a Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^b Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal ^c Patsiendid, kes saavad enne ravi algust samaaegselt kortikosteroide Märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

Täiendavad uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliiniline ravivastus lastel esineva haavandilise koliidi aktiivsuse indeksi skoori (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) järgi (määratletud kui PUCAI vähenemine algväärtusest ≥ 20 punkti) ja kliiniline paranemine PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. ja 52. nädalal (tabel 33).

Tabel 33. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

	8. nädal	
	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine PUCAI järgi	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nädal	
	Adalimumab^d Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^e Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 16 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^c Välja arvatud avatud induktsioonirühm. Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal 1. märkus: mõlemad induktsioonirühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). 2. märkus: patsientidel, kellel 8. nädalal puudusid väärtused, ei loetud tulemusnäitajaid saavutatuks 3. märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

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

Elukvaliteet

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

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

Uveiid lastel

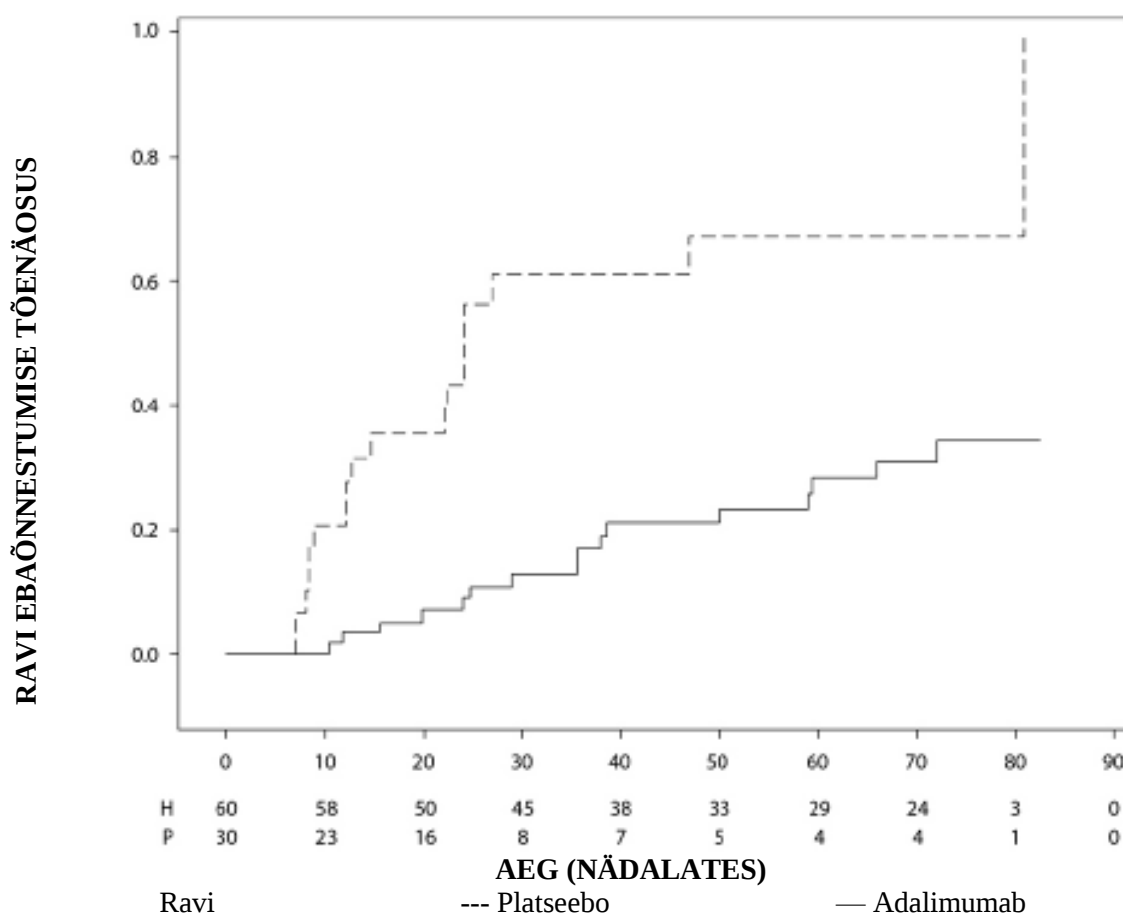
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 3, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg 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 on 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 uveiidi uuringus



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglasel; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (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 reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadiga) 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 igal nädalal.

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

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

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

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

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

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

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, läbivalt adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 7...8 µg/ml teisel ja neljandal nädalal. Keskmine läbiv 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 induktsiooniannus avatud uuringus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi 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 tase seerumis oli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml patsientidel kehamassiga ≥ 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 tase 52. nädalal $9,5 \pm 5,6$ µg/ml standardannuse grupis ja $3,5 \pm 2,2$ µg/ml madala annuse grupis. Keskmine minimaalne tase 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) tase 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.

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

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 ≥ 40 kg kehakaaluga Crohni tõve ja haavandilise koliidiga lapsed).

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

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

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel 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).

Eritumine

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, korduvtoksisilisuse ja genotoksisilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüo-loote arengutoksisilisuse/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 kartsinogeensusuuringuid 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

Mononaatriumglutamaat
Sorbitool (E420)
Metioniin
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut Hulio süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 8 nädalat. Süstlit või pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning hävitada, kui seda ei ole kasutatud 8 nädala jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hulio 40 mg süstelahus süstlis

Hulio 40 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas süstlis, millel on automaatne nõelakaitse. Süstal on valmistatud tsükloolefiinpolümeerplastist ning on korgi (klorobutüülkummist) ja nõelaga (roostevaba teras), millel on nõelakate (butüüli/dieeni segupolümeerist ja polüpropüleenist).

Pakendi suurused:

- 1 süstel (2 alkoholipadjakesega)
- 2 süstlit (2 alkoholipadjakesega)
- 4 süstlit (4 alkoholipadjakesega)
- 6 süstlit (6 alkoholipadjakesega)
- 1 süstel
- 2 süstlit
- 4 süstlit
- 6 süstlit

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis

Hulio 40 mg süstelahus üheannuselises pen-süstlis, mis sisaldab süstlit, mida patsient saab ise kasutada. Süstal pen-süstli sees on valmistatud tsükloolefiinpolümeerplastist ning on korgi (klorobutüülkummist) ja nõelaga (roostevaba teras), millel on nõelakate (butüüli/dieeni segupolümeerist ja polüpropüleenist).

Pakendi suurused:

- 1 pen-süstel (2 alkoholipadjakesega)
- 2 pen-süstlit (2 alkoholipadjakesega)
- 4 pen-süstlit (4 alkoholipadjakesega)
- 6 pen-süstlit (6 alkoholipadjakesega)
- 1 pen-süstel
- 2 pen-süstlit
- 4 pen-süstlit
- 6 pen-süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Hulio 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/18/1319/001 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/002 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/003 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/18/1319/004 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/005 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/006 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/020

9. MÜÜGILOA ESMASE VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

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)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Jaapan

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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 ohutusuaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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**

Enne Hüllo turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloo hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitusemeedia, levitamiseviiside ja programmi muude aspektide osas. Koolitusprogramm sisaldab patsiendi meeldetuletuskaarti.

Patsiendi meeldetuletuskaart (täiskasvanutele ja lastele) peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- tõsised infektsioonid
- tuberkuloos
- vähkkasvajad
- närvisüsteemi probleemid
- vaktsineerimised

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 20 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 20 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

2 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Lastel kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/009 1 pakend
EU/1/18/1319/010 2 pakendit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Hulio 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hulio 20 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – VIAALI ÜKSIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal
1 steriilne süstal
1 steriilne nõel
1 steriilne viaaliadapter
2 alkoholipadjakest

[Tekst karbis oleval alusel]

Hulio
Viaal
Süstal
Nõel
Viaaliadapter
Pakendi infoleht
Alkoholipadjakesed

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)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/008

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – VIAALI MITMIKPAKEND (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 2 pakendit, kummaski 1 viaal

Ühes pakendis sisaldub:

1 viaal

1 steriilne süstal

1 steriilne nõel

1 steriilne viaaliadapter

2 alkoholipadjakest

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)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/007 2 viaali (kaks 1 viaalist koosnevat pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP – VIAALI MITMIKPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab ka: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal
1 steriilne süstal
1 steriilne nõel
1 steriilne viaaliadapter
2 alkoholipadjakest
Mitmikpakendi osa, mida ei müüda eraldi.

[Tekst karbis oleval alusel]

Hulio
Viaal
Süstal
Nõel
Viaaliadapter
Pakendi infoleht
Alkoholipadjakesed

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

Iga pakend on ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/007

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hulio 40 mg/0,8 ml süstevedelik
adalimumabum
S.C.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,8 ml

6. MUU

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab ka: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel, 2 alkoholipadjakest

2 süstlit, 2 alkoholipadjakest

4 süstlit, 4 alkoholipadjakest

6 süstlit, 6 alkoholipadjakest

1 süstel

2 süstlit

4 süstlit

6 süstlit

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)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/001 - pakendis 1 süstel (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/002 - pakendis 2 süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/003 - pakendis 6 süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/011 - pakendis 1 süstel
EU/1/18/1319/012 - pakendis 2 süstlit
EU/1/18/1319/013 - pakendis 4 süstlit
EU/1/18/1319/014 - pakendis 4 süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/015 - pakendis 6 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Hulio 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hulio 40 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab ka: mononaatriumglutamaat, sorbitool (E420), metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel, 2 alkoholipadjakest

2 pen-süstlit, 2 alkoholipadjakest

4 pen-süstlit, 4 alkoholipadjakest

6 pen-süstlit, 6 alkoholipadjakest

1 pen-süstel

2 pen-süstlit

4 pen-süstlit

6 pen-süstlit

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)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1319/004 - pakendis 1 pen-süstel (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/005 - pakendis 2 pen-süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/006 - pakendis 6 pen-süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/016 - pakendis 1 pen-süstel
EU/1/18/1319/017 - pakendis 2 pen-süstlit
EU/1/18/1319/018 - pakendis 4 pen-süstlit
EU/1/18/1319/019 - pakendis 4 pen-süstlit (alkoholipadjakestega)
EU/1/18/1319/020 - pakendis 6 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Hulio 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hulio 40 mg süstevedelik
adalimumabum
Subkutaanne.
S.C.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hulio 20 mg süstelahus süstlis adalimumab (adalimumabum)

Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on talle vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate teadlik olema enne, kui teie lapsele manustatakse Huliot ja Hulioga ravi ajal. Kandke seda patsiendi meeldetuletuskaarti alati kaasas või hoolitsege, et see lapsel kaasas oleks, ka 4 kuud pärast lapse viimast süsti Hulioga.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist
3. Kuidas Huliot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Huliot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse

Hulio sisaldab toimeainena adalimumabi, ravimit, mis toimib organismi immuunsüsteemile (kaitsesüsteemile).

Hulio on ette nähtud järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- naastuline psoriaas lastel;
- Crohni tõbi lastel;
- uveiid lastel.

Hulio toimeaine adalimumab on monokloonne antikeha. Monokloonsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga organismis.

Adalimumabi sihtmärgiks on teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNF-alfa) ja mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF-alfaga, vähendab Hulio nende haiguste korral põletikuprotsessi.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline liigesehaigus, mis tavaliselt ilmneb esmakordselt lapseas.

Huliot kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks lastel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust moduleerivaid ravimeid, nagu metotrekstaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks Hulio.

Seda, kas Huliot tuleb võtta koos metotreksaadiga või ilma, otsustab arst.

Entesiidiga seotud artriit

Entesiidiga seotud artriit on liigeste ning kõõluste ja luu ühenduskohtade põletikuline haigus.

Huliot kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust moduleerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele entesiidiga seotud artriidi raviks Hulio.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad koorikutega laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas kahjustab 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.

Huliot kasutatakse raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel paikne ravi ja UV-valgusravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus.

Hulio on näidustatud Crohni tõve raviks lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Hulio.

Uveiit lastel

Mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik) on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus.

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

See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Hulio toimetel põletik väheneb.

Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Hulio.

Huliot kasutatakse

- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks 2- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist

Huliot 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 tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, probleemid hammastega;
- kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti sellest informeerida, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hudio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

- Kui teie lapsel tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu pitsitustunne rinnus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Huliot süstige ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teie lapsel esineb infektsioon, sh pikaajaline infektsioon või infektsioon ühes kehaosas (näiteks jala haavand), konsulteerige enne Hudio kasutamist lapse arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.
- Hudio-ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie lapsel on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, või teised oportunistlikud infektsioonid ning sepsis (veremürgistus).
- Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on lapse arsti sellest informeerida, kui lapsel tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega. Teie lapse arst võib soovitada Hudio kasutamise ajutiselt katkestada.
- Informeerige arsti, kui teie laps asub või reisib piirkondades, kus seeninfektsioonid (nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) on väga sagedad.
- Informeerige arsti, kui teie laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Hulioga ravi ajal tuleb teie lapsel ja tema arstil pöörata erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või probleemid hammastega.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib teie lapse arst teie last enne Hulioga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab lapse haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliinitest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või olnud lähikontaktis tuberkuloosihaiuga. Ärge kasutage Huliot, kui teie lapsel on aktiivne tuberkuloos.
- Teie lapsel võib ravi jooksul tekkida tuberkuloos isegi sel juhul, kui ta on saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
- Kui tal tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest viivitamatult arsti.

B-hepatiidi viirus

- Teavitage lapse arsti, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV-nakkus või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse. Teie lapse arst kontrollib teda HBV suhtes. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtab teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline ravi või hambaravi

- Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige lapse arsti sellest, et laps saab Huliot. Arst võib soovitada Hulio kasutamise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teie lapsel on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*, siis otsustab lapse arst, kas laps tohib Huliot kasutada või ravi Hulioga jätkata. Teavitage lapse arsti viivitamatult, kui lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemine ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimine

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud bakterite või viiruste vorme, mis võivad põhjustada nakkust, neid ei tohi ravi ajal Hulioga manustada.
- Palun pidage enne lapsele mis tahes vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.
- On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised enne ravi alustamist Hulioga.
- Kui teie laps sai raseduse ajal Huliot, võib tema lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie lapse viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma lapse rasedusaegsest ravist Hulioga, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

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

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

- Mõne patsiendi puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekivad kergesti verevalumid või verejooks või ta on väga kahvatu, võtke viivitamatult ühendust lapse arstiga. Teie lapse arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvaja

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF-alfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähkkasvajaid. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfiokoe kasvaja) ja leukeemia (vererakkude ja luuüdis seotud kasvajate) tekkeks. Kui teie laps saab Huliot, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi kasutavatel patsientidel leitud spetsiifilist halvloomulist lümfoomi.

Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriiniga. Rääkige oma lapse arstile, kui laps võtab asatiopriini või merkaptopuriini koos Hulioga.

- Lisaks on adalimumabi kasutataval patsientidel täheldatud mittemelanoom-nahakasvaja juhtusid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued kahjustatud nahapiirkonnad või kui olemasolevad märgid või kahjustused muutuvad, rääkige sellest lapse arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-alfa blokaatoriga, teatati peale lümfoomi ka teistest vähkkasvajatest. Kui teie lapsel on KOK või kui ta suitsetab palju, peate te lapse arstiga nõu pidama, kas ravi TNF-alfa blokaatoriga on lapsele sobiv.

Autoimmuunhaigus

- Harvadel juhtudel võib adalimumabravi põhjustada luupuselaadset sündroomi. Võtke arstiga ühendust, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Muud ravimid ja Hulio

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

Lapsele ei tohi manustada Huliot koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Hulio ja anakinra või abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav, kuna infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete risk võib suurened. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma lapse arsti poole.

Huliot võib manustada koos metotreksaadi või teatud haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVA-d).

Rasedus ja imetamine

- Teie laps peab teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast süsti Hulioga.
- Kui teie laps on rase, arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu tema arstiga.
- Huliot tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal adalimumabravi, võrreldes rasedustega, mille vältel sama haigusega emad ei saanud adalimumabravi.
- Huliot võib kasutada imetamise ajal.
- Kui teie laps sai raseduse ajal Huliot, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne oma lapse vaksineerimist tema arstile ja teistele tervishoiutöötajatele oma lapse rasedusaegsest ravist Hulioga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Hulio manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäired.

Hulio sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Üks Hulio süstel sisaldab 19,1 mg sorbitooli. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid või kui teie lapsel on diagnoositud pärilik harvaesinev

fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima lapse arstiga.

Ravim sisaldab ka vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes süstlis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Huliot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel või teil on tekkinud küsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Arst võib määrata teistsuguse tugevusega Hulio, kui teie laps vajab teistsugust annust.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg
Hulio soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem
Hulio soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg
Tavaline annustamisskeem on 40 mg ravi alguses (kahe 20 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 20 mg. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib lapse arst määrata algannuse 80 mg (nelja 20 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem
Tavaline annustamisskeem on 80 mg ravi alguses (nelja 20 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib lapse arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (kaheksa 20 mg süstena ühel päeval või nelja 20 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (nelja 20 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Uveiidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 30 kg
Tavaline Hulio annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 40 mg (kahe 20 mg süstena ühel päeval), mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist. Huliot soovitatakse kasutada koos metotreksaadiga.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem
Tavaline Hulio annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavalise annusega (mis on 40 mg igal teisel nädalal) alustamist. Huliot soovitatakse kasutada koos metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Huliot manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Hulio süstimiseks on esitatud lõigus „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Huliot rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite lapsele Huliot kogemata sagedamini kui ette nähtud, võtke ühendust lapse arsti või apteekriga ning rääkige, et süstisite oma lapsele ettenähtust rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Huliot kasutada

Kui te unustate oma last süstida, tuleb süstida Hulio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel manustage oma lapsele järgmine annus, nagu oleksite teinud algselt kavandatud päeval, kui te poleks annust unustanud.

Kui teie laps lõpetab Hulio kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kiiret arstiabi.

Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Hulio süstet.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teie lapsel tekib mõni alljärgnevatest allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnustest:

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

Informeerige oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha;
- närviprobleemide sümptomid, nagu surisemistunne, tuimus, kahelinägemine või käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

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, kurguinfektsioon, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- luu- ja lihasevalu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmaillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- kerged allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimistunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaseljavalu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silma/silmalau põletik või turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;

- hematoom (verevalum kudedes, väljaspool veresooni);
- köha;
- astma;
- õhupuudus;
- seedetrakti verejooks;
- seedehäired, puhitus, kõrvetised;
- maosisu tagasivool / reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- verevalumid;
- sügelev lööve;
- sügelus, nahapõletik (sh ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- uus või süvenev psoriaas (punetav, ketendav nahk);
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- ödeem (turse);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuse või verevalumite tekkeriski;
- haavade aeglane paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid,
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähkkasvaja;
- lümfoom (lümfisüsteemi vähk);
- melanoom;
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor (värin);
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmiskaotus, sumu kõrvus;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuudust või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistus, veenipõletik ja -tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuudust (sh põletik);
- kopsu trombemboolia (takistus kopsuarteris);
- liigse vedeliku kogunemine kopsu ümber;
- kõhunäärmepõletik;
- raskused neelamisel;
- näo turse (näo ödeem);
- sapipõiepõletik, sapikivid;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudes);
- öine higistamine;

- armistumine;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- 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 Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine);
- sooleulgustus (auk/rebend sooles);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo ödeem (näo turse);
- põletikuline nahalööve;
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (paikne nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- süvenev nahalööve, millega kaasneb lihasnõrkus;
- kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Huliot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/ karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine

Vajaduse korral (nt kui reisite) võib üksikut Hulio süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 8 nädala jooksul, kaitstes seda kindlasti valguse eest. Pärast külmpapist välja võtmist ja süstlit toatemperatuuril hoides, tuleb see **ära kasutada 8 nädala jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmpappi tagasi pandud.

Peate kirja panema kuupäeva, mil süstel esmakordselt külmpapist välja võeti, ja kuupäeva, mille möödudes tuleb see hävitada.

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 Hulio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on mononaatriumglutamaat, sorbitool, metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi (vt lõik 2 „Hulio sisaldab naatriumi ja sorbitooli“).

Kuidas Hulio välja näeb ja pakendi sisu

Hulio 20 mg süstelahus (süstevedelik) süstlis tarnitakse steriilse lahusena, milles on 20 mg adalimumabi lahustatud 0,4 ml läbipaistvas või kergelt opaliseerivas, värvitus kuni kahvatupruunikas-kollases lahuses.

Hulio süstel koosneb korgiga plastsüstlast ja nõelakattega nõelast. Iga pakend sisaldab 1 või 2 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Hulio on saadaval ka viaalina kasutamiseks lastel või pen-süstlina.

Müügiloo hoidja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

Tootja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Kasutusjuhend

Lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie lapse arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja õpetab teile, kuidas Hulio süstlit kasutada. Kui on midagi, millest te aru ei saa, küsige seda lapse arstilt või meditsiiniõelt.

Ärge lubage lapsel ravimit ise süstida, enne kui te olete kindel, et ta saab aru, kuidas seda teha ja selleks valmistuda. Pärast väljaõpet võib süstida kas laps ise või keegi teine, näiteks pereliige või hooldaja.

Üks süstel on ainult ühekordseks kasutuseks ja sisaldab ühte 20 mg adalimumabiannust.

Ärge segage Hulio lahust ühegi teise ravimiga.

Selleks, et paremini meeles pidada, millis(t)el päeva(de)l Hulioli tuleb süstida, võite teha märkmeid kalendrisse või päevikusse.

Enne kui alustate

Leidke hästi valgustatud vaikne koht, puhas ja tasane tööpind ning pange valmis kõik tarvikud, mida süstimiseks vajate.

Tarvikud, mida vajate:

- 1 süstel;
- 1 alkoholipadjake (ei kuulu Hulio pakendisse);
- 1 teravate jäätmete konteiner (ei kuulu Hulio pakendisse);
- 1 marlipadjake või vatitups (ei kuulu Hulio pakendisse).

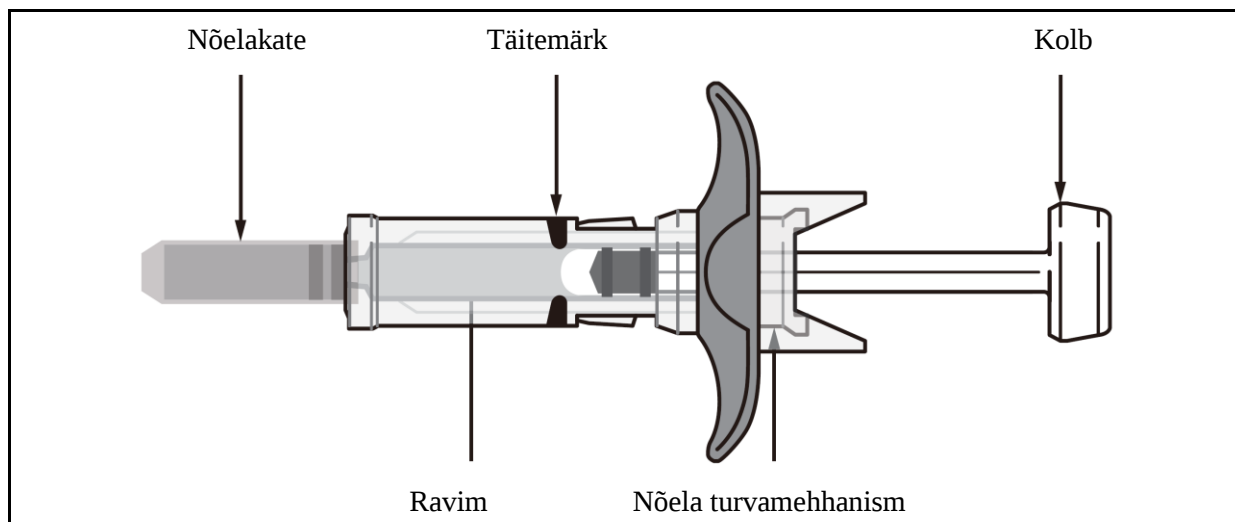
Kui teil ei ole kõiki vajalikke tarvikuid, küsige oma meditsiiniõelt või apteekrilt.

Süstli ettevalmistamine

Süstleid tuleb hoida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C).

- Võtke üks süstel külmkapist välja vähemalt 30 minutit enne, kui kavatsete seda kasutada, et sisu saaks toatemperatuurini soojeneda.
 - ÄRGE kasutage süstli soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
 - ÄRGE pange süstlit külmkappi tagasi, kui see on toatemperatuurini soojenenud.
- Kontrollige süstlil olevat kõlblikkusaega.
 - ÄRGE kasutage süstli pärast kõlblikkusaja lõppu.

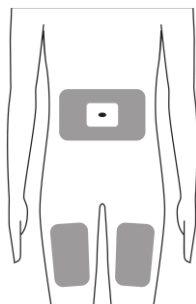
- Kontrollige süstlit, et veenduda, et ravimi tase on täitemärgi juures või selle läheduses (võite vedeliku nägemiseks kergelt loksutada) ning vedelik on selge, värvitu ja selles pole osakesi.
 - ÄRGE kasutage süstlit, kui ravimi tase ei ole täitemärgi lähedal.
 - ÄRGE kasutage süstlit, kui lahus on hägune, värvunud või selles on osakesi.



Süstimise etapid

Iga kord, kui süstite Hülzio süstliga, järgige hoolikalt allpool toodud samme.

1. samm: valige ja valmistage ette süstekoht



Kõht või reied

Hülzio süstel on ette nähtud subkutaanseks süstimiseks. Sellega tuleb süstida reide või kõhtu.

Iga kord tuleb süsteapiirkonda roteerida ja süstekohta vahetada, nii et see jääks eelmine kord kasutatud kohast vähemalt 3 cm kaugusele.

Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel.

- ÄRGE süstige nahka, mis on punetav, kõva, verevalumitega või hell.
- ÄRGE süstige armidesse ega venitusarmidesse.
- Kui teie lapsel on psoriaas, ÄRGE süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega kahjustusse.
- ÄRGE süstige läbi riiete. Lükake eest ära riietus, mis võib segada süstekohta.

2. samm: peske käed

Peske käed korralikult vee ja seebiga.

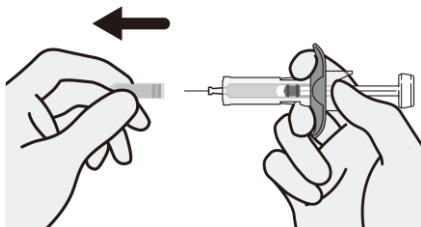
3. samm: valmistage ette süstekoht

Pühkige nahka valitud süstekohal alkoholipadjakesega.

- Oodake, kuni nahk kuivab ise, ärge puhuge seda kuivaks.
- ÄRGE puudutage seda piirkonda enne süstimist.

4. samm: eemaldage nõelakate

Tõmmake nõelakate süstlilt otse ära. Mõni tilk vedelikku võib nõelast välja tulla, see on normaalne. Samuti on normaalne näha õhumulle.



- ÄRGE eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- ÄRGE keerake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, see võib nõela kahjustada.
- ÄRGE puudutage ega tõmmake mis tahes ajal kolbi tagasi.
- ÄRGE pange katet uuesti peale ega puudutage sõrmedega nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- ÄRGE väljutage õhumulle.
- ÄRGE kasutage süstlit, kui see on pärast katte eemaldamist maha kukkunud.

5. samm: pigistage ja hoidke süstekohta



Pigistage õrnalt süstekohta, et tekiks kõrgenenud piirkond, ja hoidke seda piirkonda kindlalt.

6. samm: sisestage nõel süstekohta



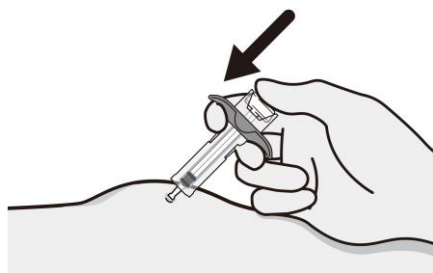
Sisestage nõel järsu kiire liigutusega 45° nurga all süstekohta.

Olge ettevaatlik nõela sisestamisel, et te ei süstiks oma süstekohta hoidvaid sõrmi.

7. samm: süstige Hulio

Pärast seda, kui nõel on täielikult sisestatud, laske pigistatav koht lahti.

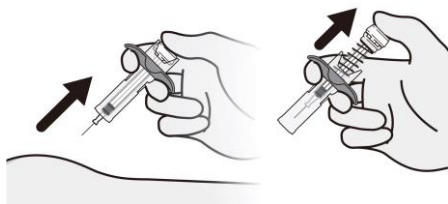
Lükake kolb aeglaselt täielikult alla, kuni **kogu ravim on süstitud** ja süstel on tühi.



- Kui kolb ei ole lõpuni alla vajutatud, ei aktiveeru pärast turvamehhanism, et nõela katta.
- ÄRGE liigutage, keerake ega pöörake süstlit süstimise ajal.

8. samm: süstimise lõpp, eemaldage süstel

Tõmmake süstel süstekohast välja sama nurga all, nagu selle sisestasite ja võtke põial kolvilt.



Iga süstel on turvamehhanismiga, see tõmbab nõela pärast kolvi vabastamist tagasi ja katab selle. Kui nõel ei tõmbu tagasi, asetage kasutatud süstel hoolikalt teravate esemete konteinerisse, et vältida vigastusi.

Kui süstekoht pärast süstimist kergelt veritseb, vajutage nahale mõneks sekundiks marlipadjake või vatitups – ÄRGE hõõruge süstekohta. Vajaduse korral katke süstekoht plaastriga.

9. samm: visake süstel ja nõelakate ära

Visake kasutatud süstel ja nõelakate selleks ettenähtud teravate jäätmete konteinerisse.

Täpsemate juhiste saamiseks, kuidas täidetud teravate jäätmete konteinerist nõuetekohaselt vabaneda, pöörduge oma tervishoiuteenuse pakkuja poole.

- ÄRGE kasutage süstlit uuesti.
- ÄRGE pange nõelale katet tagasi.
- ÄRGE visake teravate jäätmete konteinerit olmeprügikasti.
- ÄRGE taaskasutage kasutatud teravate jäätmete konteinerit.
- Hoidke oma teravate jäätmete konteiner alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahus adalimumab (adalimumabum)

Enne selle ravimi andmist oma lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab talle olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate teadlik olema enne, kui teie lapsele manustatakse Huliot ja Hulioga ravi ajal. Kandke seda patsiendi meeldetuletuskaarti endaga alati kaasas, ka 4 kuud pärast teie lapse viimast süsti Hulioga.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne oma lapsele Hulio manustamist
3. Kuidas Huliot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Huliot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse

Hulio sisaldab toimeainena adalimumabi, ravimit, mis toimib teie organismi immuunsüsteemis (kaitsesüsteemis).

Hulio on ette nähtud järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit lastel vanuses 2...17 aastat;
- entesiidiga seotud artriit lastel vanuses 6...17 aastat;
- Crohni tõbi lastel vanuses 6...17 aastat;
- naastuline psoriaas lastel vanuses 4...17 aastat;
- mädane hidradeniit noorukitel vanuses 12...17 aastat;
- haavandiline koliit lastel vanuses 6...17 aastat;
- silma esiosas esinev krooniline mitteinfektsioosne uveiid lastel vanuses 2...17 aastat.

Hulio toimeaine adalimumab on monokloonne antikeha. Monokloonsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga organismis.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNF-alfa) ja mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul on selle sisaldus suurenenud. Seondudes TNF-alfaga, vähendab Hulio 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 tavaliselt ilmnevad esmakordselt lapseas.

Huliot 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 teie lapsele anda teisi haigust moduleerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele Huliot tema polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi ravimiseks.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus.

Huliot kasutatakse Crohni tõve raviks 6...17-aastastel lastel. Alguses antakse teie lapsele teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teie lapsele Huliot tema Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad, ketendavad ja koorikutega laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas kahjustab 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.

Huliot kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kelle puhul paikne ravi ja UV-valgusravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit noorukitel

Mädane hidradeniit (higinäärmpõletik, mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (tükid) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Huliot kasutatakse mädase higinäärmpõletiku raviks noorukitel alates 12 aasta vanusest. Hulio vähendab teil esinevate sõlmekeste ja abstsesside arvu ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Alguses võidakse patsientidele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei tööta piisavalt hästi, manustatakse patsientidele Huliot.

Haavandiline koliit lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. Huliot kasutatakse haavandilise koliidi raviks lastel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Hulio.

Silma esiosas esinev krooniline mitteinfektsioosne uveiid

Mitteinfektsioosne uveiid (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). Hulio toimib seda põletikku vähendades.

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

2. Mida on vaja teada enne oma lapsele Hulio manustamist

Huliot 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 tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne, hambaprobleemid;
- kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb tõsist südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hulio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

- kui teie lapsel on infektsioon, sh pikaajaline infektsioon või infektsioon ühes kehaosas (nt jala haavand), pidage enne Hulio kasutamist nõu oma lapse arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pöörduge oma lapse arsti poole.
- Hulioga ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneada, kui teie lapsel on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, või teised oportunistlikud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on oma lapse arsti informeerida sellest, kui lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või hambaprobleemid. Teie lapse arst võib soovitada mõneks ajaks Hulio kasutamise lõpetada.

Tuberkuloos (TB)

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

Reisil tekkiv/korduv infektsioon

- Informeerige oma lapse arsti, kui elate või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos, on sagedased.
- Informeerige oma lapse arsti, kui teil esineb korduvaid infektsioone või muid haigusseisundeid, mis suurendavad infektsioonide ohtu.

B-hepatiidi viirus

- Teavitage oma lapse arsti, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV nakkus või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse. Teie lapse arst peab last HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtab teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline ravi või hambaravi

- Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, informeerige oma lapse arsti, et ta kasutab Huliot. Arst võib soovitada Hulioga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teie lapsel on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab teie lapse arst, kas ta tohib Huliot kasutada või ravi Hulioga jätkata. Teavitage oma lapse arsti otsekohe, kui lapsel tekivad sellised sümptomid, nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimine

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud bakterite või viiruste vorme, mis võivad põhjustada nakkust, neid ei tohi ravi ajal Hulioga manustada.
- Palun pidage enne lapsele mis tahes vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.
- On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised enne ravi alustamist Hulioga.
- Kui teie laps sai raseduse ajal Huliot, võib tema lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie lapse viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma lapse rasedusaegsest ravist Hulioga, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

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

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

- Mõne patsiendi puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teie lapsel tekib püsiv palavik, kui tal tekib kergesti verevalumeid või verejookse või ta on väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma lapse arstiga. Teie lapse arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvaja

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF-alfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähkkasvaid. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfiokoe kasvaja) ja leukeemia (vererakkude ja luuüdis seotud kasvajate) tekkeks. Kui teie laps saab Huliot, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Huliot kasutavatel patsientidel leitud spetsiifilist halvaloomulist lümfoomi.

Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriiniga. Rääkige oma lapse arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või merkaptopuriini koos Hulioga.

- Adalimumabi kasutataval patsientidel on täheldatud mittemelanoom-nahakasvajate lisajuhtusid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad kahjustatud naha uued piirkonnad või kui olemasolevad märgid või kahjustused muutuvad, rääkige sellest oma lapse arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-alfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on KOK või kui ta suitsetab palju, peate te oma lapse arstiga nõu pidama, kas ravi TNF-alfa blokaatoriga on talle sobiv.

Autoimmuunhaigus

- Harvadel juhtudel võib adalimumabravi põhjustada luupuselaadset sündroomi. Võtke arstiga ühendust, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Muud ravimid ja Hulio

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

Teie lapsele ei tohi manustada Huliot koos toimeainetena anakinrat või abatasepti sisaldavate ravimitega. Hulio ja anakinra või abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav, kuna infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete risk võib suureneda. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma lapse arsti poole.

Huliot võib manustada koos metotreksaadi või teatud haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVA-d).

Rasedus ja imetamine

- Teie laps peab teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast süsti Hulioga.
- Kui teie laps on rase, arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu tema arstiga.
- Huliot tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal adalimumabravi, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud adalimumabravi.
- Huliot võib kasutada imetamise ajal.
- Kui teie laps sai raseduse ajal Huliot, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest ravist Hulioga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Hulio manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Hulio sisaldab naatriumit ja sorbitooli.

Üks Hulio viaal sisaldab 38,2 mg sorbitooli. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid või teie lapsel on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (HFI, geneetiline häire, mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi lapsel kasutamist konsulteerima lapse arstiga.

Ravim sisaldab ka vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Huliot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel või teil on tekkinud küsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Teie arst võib määrata teistsuguse tugevusega Hulio, kui teie laps vajab teistsugust annust.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg:
Tavaline annustamisskeem on algul 40 mg, millele järgneb kahe nädala pärast 20 mg. 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.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:
Tavaline annustamisskeem on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (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.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase hidradeniidiga noorukid (vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Hulio soovitatav annus on 80 mg algannusena (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haigusest mõjutatud piirkondi on Hulioga ravi ajal soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Haavandilise koliidiga lapsed või noorukid

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Hulio annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Hulio annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Kroonilise mitteinfektsioosse uveiidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 30 kg:

Tavaline Hulio annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:

Tavaline Hulio annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavalise annusega alustamist.

Patsientidel, kellele manustatakse Hulio 40 mg täielik annus, on apteekrilt võimalik saada ka 40 mg pen-süstel või 40 mg süstel.

Manustamisviis ja -tee

Huliot manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Hulio süstimiseks on esitatud lõigus „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Huliot rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Huliot kasutada

Kui te unustate oma last süstida, tuleb süstida Hulio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel manustage oma lapsele järgmine annus, nagu oleksite teinud algselt kavandatud päeval, kui te poleks annust unustanud.

Kui teie laps lõpetab Hulio kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kiiret arstiabi.

Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Hulio süstet.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teie lapsel tekib mõni alljärgnevatest allergiliste reaktsioonide või südamepuudulikkuse tunnustest:

- tugev lööve, nõgestõbi
- näo, käte või jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse;
- kahvatu jume, pearinglus, püsiv palavik, kergesti tekkivad verevalumid või verejooks.

Informeerige oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgmistest:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, nõrkustunne või väsimus või köha;
- närviprobleemide sümptomid, nagu surisemistunne, tuimus, kahelinägemine või käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

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, kurguinfektsioon, kopsupõletik);
- kõrvalekalded vereanalüüsides;
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- luude ja lihaste valu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);

- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja d;
- nahavähk;
- kerged allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaseljavalu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silma/silmalau põletik või turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verevalum kudedes, väljaspool veresooni);
- köha;
- astma;
- õhupuudus;
- seedetrakti verejooks;
- seedehäired, puhitus, kõrvetised;
- happelusus/maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- verevalumid;
- sügelev lööve;
- sügelus, nahapõletik (sh ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- uus või halvenev psoriaas (punetav, ketendav nahk);
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- ödeem (turse);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuse või verevalumite tekkeriski;
- haavade aeglane paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid,
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- melanoom;
- lümfoom (lümfisüsteemi vähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);

- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor (värin);
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsu trombemboolia (takistus kopsuarteris);
- liigse vedeliku kogunemine kopsu ümber;
- kõhunäärmepõletik;
- raskused neelamisel;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudes);
- öine higistamine;
- armistumine;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- 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 Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- südameinfarkt (süda lõpetab pumpamise);
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus (auk/rebend sooles);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi reaktiivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom;
- allergilise reaktsiooniga seotud näo ödeem (näo turse);
- põletikuline nahalööve;
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (paikne nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- halvenev nahalööve, millega kaasneb lihasnõrkus;
- kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Huliot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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 Hulio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on mononaatriumglutamaat, sorbitool, metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi (vt lõik 2 „Hulio sisaldab naatriumi ja sorbitooli“).

Kuidas Hulio välja näeb ja pakendi sisu

Hulio 40 mg süstelahus viaalides tarnitakse steriilse lahuseks, milles on 40 mg adalimumabi, lahustatud 0,8 ml läbipaistvas või kergelt opalestseeravas, värvitus kuni kahvatupruunikas-kollases lahuses.

Hulio viaal on kummikorgiga klaasviaal. Hulio tarnitakse pakendites, mis sisaldavad 1 või 2 karpi. Igas karbis on 1 viaal, 1 steriilne süstal, 1 steriilne nõel, 1 steriilne viaaliadapter ja 2 alkoholipadjakest.

Hulio on saadaval ka süstli või pen-süstlina.

Müügiloo hoidja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

Tootja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Kasutusjuhend

Lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie lapse arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja õpetab teile, kuidas süstet ette valmistada ja lapsele manustada. Samuti ütlevad nad teile kindlaksmääratud koguse (mahu).

Ärge püüdke oma lapsele ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas seda teha. Pärast väljaõpet võite süste manustada ise või manustab seda keegi teine, näiteks pereliige või hooldaja.

Iga viaal sisaldab ühte 40 mg adalimumabi annust.

Ärge segage ühtegi teist ravimit samasse süstlasse või viaali koos Hulio lahusega.

Selleks, et aidata teil meeles pidada, millis(t)el päeva(de)l Huliot tuleb süstida, võib olla kasulik teha märkmeid kalendrisse või päevikusse.

Enne kui alustate

Veenduge, et teate määratud kogust. Kui te ei tea seda, PEATUGE SIIN ja küsige oma lapse arstilt.

Leidke hästi valgustatud vaikne piirkond, puhas ja tasane tööpind ja pange valmis kõik tarvikud, mida vajate süstimiseks.

Tarvikud, mida vajate:

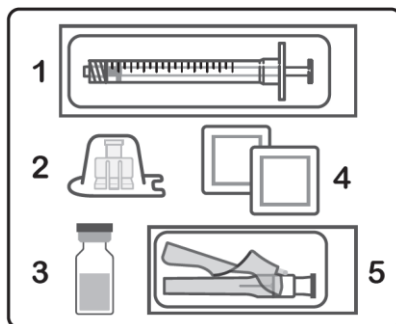
- 1 karp Hulio viaaliga lastel kasutamiseks;
- teravate jäätmete konteiner (ei kuulu Hulio pakendisse);
- 1 marlipadjake või vatipall (ei kuulu Hulio pakendisse).

Kui teil ei ole kõiki vajalikke tarvikuid, küsige oma meditsiiniõelt või apteekrit.

Ettevalmistus Hulio süstimiseks

Üks Hulio ühe viaali karp sisaldab järgmist:

- 1 süstal (1);
- 1 viaaliadapter (2);
- 1 viaal Hulio lahusega (3);
- 2 alkoholipadjakest (4);
- 1 nõel (5).



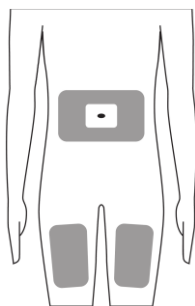
Hulio pakendeid tuleb kasutamiseni hoida külmkapis (2...8°C).

- Võtke ühe viaali karp külmkapist välja vähemalt 30 minutit enne, kui kavatsete seda kasutada, et sisu saaks toatemperatuurini soojeneda. Kui Hulio pakendis on teine karp tulevaseks süstimiseks, asetage see kohe külmkappi tagasi.
 - ÄRGE kasutage viaali soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
 - ÄRGE pange viaali külmkappi tagasi, kui see on toatemperatuurini soojenenud.
- Kontrollige viaalil olevat kõlblikkusaega.
 - ÄRGE kasutage viaali pärast kõlblikkusaja lõppu.
- Kontrollige, kas lahus on viaalis selge, värvitu ega sisalda osakesi.
 - ÄRGE kasutage viaali, kui lahus on hägune, värvunud või selles on osakesi.

Süstimise etapid

Järgige allpool toodud samme hoolikalt iga kord, kui süstite Huliot:

1. samm: valige ja valmistage ette süstekoht



Kõht või reied

Hulio on mõeldud subkutaanseks süstimiseks. See tuleb süstida reide või kõhtu.

Peate iga kord süstekohta roteerima ja muutma, jäädes eelmine kord kasutatud kohast vähemalt 3 cm kaugusele.

Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel.

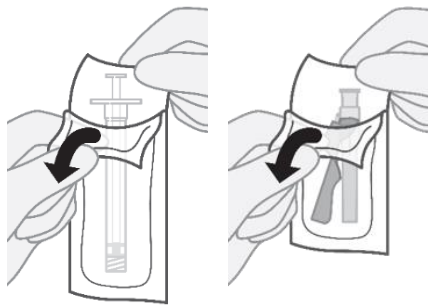
- ÄRGE süstige nahka, mis on punetav, kõva, verevalumitega või hell.
- ÄRGE süstige armidesse või venitusarmidesse.
- Kui teie lapsel on psoriaas, ÄRGE süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega kahjustusse.
- ÄRGE süstige läbi riiete. Lükake eest ära riietus, mis võib segada süstekohta.

2. samm: peske käed

Peske käed korralikult seebi ja veega.

Hulio annuse ettevalmistamine süstimiseks

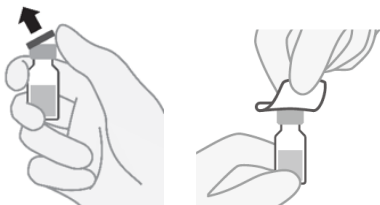
3. samm: avage osaliselt süstla ja nõela pakend



Avage süstla pakend osaliselt valgele kolvile lähemast otsast. Rebige läbipaistvat kilet nii kaugele, et valge kolb oleks näha, kuid ÄRGE võtke süstalt pakendist välja.

Avage osaliselt nõela pakend kollasele süstlaühenduskohale lähemast otsast. Rebige läbipaistvat kilet nii kaugele, et kollane ühenduskoht oleks näha, kuid ÄRGE võtke nõela pakendist välja.

4. samm: avage viaal ja pühkige kork puhtaks

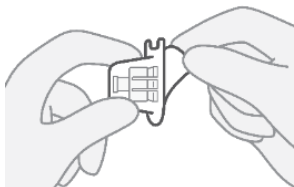


Eemaldage viaalilt valge plastkate, nii et nähtavale tuleb viaali kork.

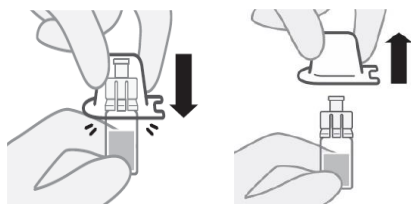
Kasutage ühte alkoholipadjakest korki pühkimiseks ja seejärel asetage viaal tasasele pinnale.

- ÄRGE puudutage viaali korki pärast alkoholipadjakesega pühkimist.

5. samm: ühendage viaaliadapter viaaliga



Eemaldage viaaliadapteri pakendi kate, kuid ÄRGE võtke adapterit pakendist välja.



Hoides viaaliadapterit läbipaistvas pakendis, ühendage see viaali korgiga, lükates adapterit viaalile, kuni see klõpsatusega kohale asetub.

Kui olete kindel, et adapter on viaali külge kinnitatud, eemaldage pakend.

Asetage ühendatud viaal ja adapter ettevaatlikult tasasele tööpinnale. Olge hoolikas, et see ei kukuks ümber.

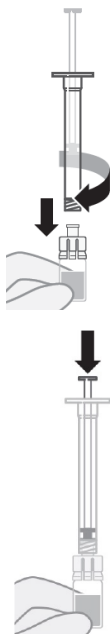
6. samm: tõmmake kolb annuseni + 0,1 ml



Hoidke süstla pakendit käes ja tõmmake AEGLASELT valge kolb 0,1 ml ettenähtud annusest kaugemale (näiteks kui ettenähtud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolb 0,6 ml-ni). ÄRGE tõmmake valget kolbi süstlast täielikult välja.

- Kui tõmbasite valge kolvi süstlast välja, visake süstal ära ja võtke selle asendamiseks ühendust oma Hudio tarnijaga. ÄRGE proovige valget kolbi tagasi panna.

7. samm: ühendage süstal viaaliadapteriga ja vajutage kolb alla



Võtke süstal kätte, hoides kinni gradueeritud alast, ja eemaldage see pakendist

- ÄRGE hoidke süstalt valgest kolvist.

Pistke süstla ots viaaliadapterisse ja keerake süstalt päripäeva, kuni see on kindlalt kinnitatud.

- ÄRGE keerake liiga palju.

Vajutage kolb täielikult alla. See samm on tähtis, et saada õige annus.

8. samm: tõmmake kolbi annuseni + 0,1 ml



Hoidke kolbi allasurutuna ning keerake ühendatud süstal ja viaal tagurpidi.

Tõmmake AEGLASELT kolbi, et tõmmata Hulio lahus süstlasse. Tõmmake kolb 0,1 ml ettenähtud annusest kaugemale (näiteks kui ettenähtud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolb 0,6 ml-ni).

Väljakirjutatud annuse täpsustate hilisemas etapis.



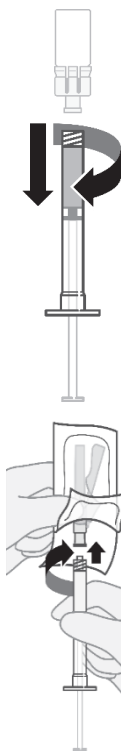
Kui süstlas on õhumulle, suruge kolb täielikult tagasi, et lükata lahus viaali tagasi.

Korrake seda sammu, et tõmmata lahus taas süstlasse, tõmmates AEGLASELT kolbi.

Kui näete taas lahuses õhumulle, võite seda sammu korrata kuni 3 korda.

- ÄRGE hoidke süstalt kolvist.
- ÄRGE raputage süstalt.
- Kui tõmbasite valge kolvi süstlast välja, visake süstal ära ja võtke selle asendamiseks ühendust oma Hulio tarnijaga. ÄRGE proovige valget kolbi tagasi panna.

9. samm: ühendage süstal viaaliadapterist lahti ja kinnitage nõel



Eemaldage viaaliadapter, keerates selle süstla küljest lahti.

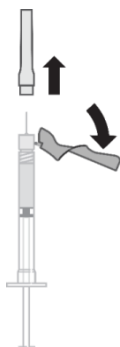
- ÄRGE puudutage süstla ülaosa.
- ÄRGE hoidke süstalt valgest kolvist.

Kinnitage nõel süstla külge, pistes süstla otsa nõela kollasesse süstlaühenduskohta. Pöörake süstalt, kuni nõel on kindlalt kinnitatud.

- Kui süstal on nõelaga kindlalt ühendatud, eemaldage läbipaistev nõela pakend.

Annuse ettevalmistamine

10. samm: pöörake roosa nõelaümbris alla ja eemaldage nõelakate



Hoidke süstalt nõelaga ülespoole.

Pöörake roosa nõelaümbris alla ja eemaldage nõelakate seda otse üles tõmmates. ÄRGE keerake nõelakatet.

- ÄRGE puudutage nõela.
- ÄRGE pange nõelakatet pärast selle eemaldamist nõelale tagasi.

11. samm: kontrollige ja täpsustage ettenähtud annus

Hoidke süstalt silmade kõrgusel nõel ülespoole, et näeksite selgelt lahuse kogust.

Kontrollige veelkord arsti ettekirjutust õige ettenähtud koguse kohta.

Lükake õrnalt kolbi süstlasse, kuni süstal sisaldab ettenähtud kogust. Liigne lahus väljub kolbi süstlasse lükates. Olge ettevaatlik, et lahus silma ei pritsiks.

Asetage süstal ettevaatlikult puhtale tasasele pinnale.

- ÄRGE pühkige nõela ega süstalt.

Hulio süstimine

12. samm: valmistage ette süstekoht

Pühkige nahka valitud süstekohal uue alkoholitampooniga.

- Oodake, kuni nahk kuivab ise, ärge puhuge seda kuivaks.
- ÄRGE puudutage seda piirkonda enne süstimist.

13. samm: pigistage süstekohta

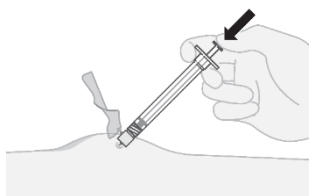


Pigistage puhastatud nahapiirkond õrnalt volti ja hoidke seda kindlalt.



45° nurga all süstekoha suhtes suruge nõel kiire ja lühikese liigutusega täielikult naha sisse.

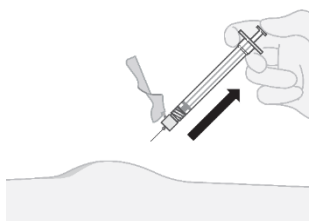
14. samm: lahuse süstimiseks lükake kolbi süstlasse



Laske kokkupigistatud nahast lahti.

Hulio süstimiseks lükake kolbi süstlasse, kuni süstal on tühi.

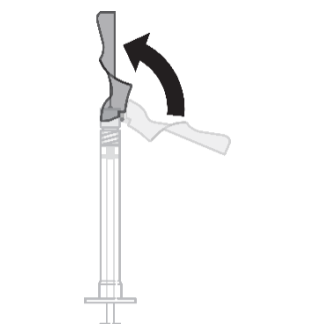
15. samm: süstimise lõpp, eemaldage süstal, kinnitage nõelaümbris



Kui süstal on tühjaks saanud, tõmmake süstal koos nõelaga nahast välja.

Kui pärast süstimist ilmneb süstekohast kerge verejooks, vajutage kergelt mõneks sekundiks süstekohale marli- või vatitampoon.

- ÄRGE süstekohta hõõruge.



Vajutage ettevaatlikult roosa nõelaümbris nõelale ja lukustage oma kohale. Asetage kaetud nõelaga süstal tööpinnale.

- ÄRGE pange nõelale tagasi läbipaistvat nõelakatet.

Süstevahendite minemaviskamine

16. samm: visake ära süstal ja nõel

Iga viaal, süstal, viaaliadapter ja nõel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Neid ei tohi KUNAGI uuesti kasutada.

Pärast kasutamist pange kasutatud süstal, nõel, viaal ja viaaliadapter teravate jäätmete konteinerisse.

- ÄRGE visake teravate jäätmete konteinerit oma olmeprügikasti.
- ÄRGE taaskasutage kasutatud teravate jäätmete konteinerit.
- Hoidke oma teravate jäätmete konteiner alati lastele kättesaamatus kohas.
- Visake kõik muud kasutatud esemed ja tühjad pakendid tavaliste olmejäätmete konteinerisse.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hulio 40 mg süstelahus süstlis adalimumab (adalimumabum)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate teadlik olema enne, kui teile manustatakse Huliot ja Hulioga ravi ajal. Kandke seda patsiendi meeldetuletuskaarti endaga alati kaasas, ka 4 kuud pärast teie viimast süsti Hulioga.
- 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 Hulio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist
3. Kuidas Huliot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Huliot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse

Hulio sisaldab toimeainena adalimumabi, ravimit, mis toimib teie organismi immuunsüsteemis (kaitsesüsteemis).

Hulio on ette nähtud järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- psoriaas;
- mädane hidradeniit;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit;
- mitteinfektsioosne uveiit täiskasvanutel ja lastel.

Hulio toimeaine adalimumab on monokloonne antikeha. Monokloonsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga organismis.

Adalimumabi sihtmärgiks on teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosifaktoriks (TNF-alfa) ja mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul on selle sisaldus suurenenud. Seondudes TNF-alfaga, vähendab Hulio nende haiguste korral põletikuprotsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Huliot kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile reumatoidartriidi raviks Huliot.

Huliot kasutatakse ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva metotreksaatravita.

Hulio aeglustab haiguse poolt põhjustatud kõhre ja liigeseluude kahjustusi ning parandab nende füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Huliot koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaat ei sobi, võib Huliot kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt ilmnevad esmakordselt lapseas.

Huliot 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 teile anda teisi haigust moduleerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi ravimiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Huliot kasutatakse anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on psoriaasiga seotud liigeste põletikuline haigus.

Huliot kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Hulio aeglustab haiguse poolt põhjustatud kõhre ja liigeseluude kahjustusi ning parandab nende füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad, ketendavad ja koorikutega laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas kahjustab 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.

Huliot kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Huliot kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel paikne ravi ja UV-valgusravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane hidradeniit (higinäärpõletik, mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (tükid) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Huliot kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Hulio vähendab teil esinevate sõlmekeste ja abstsesside arvu ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus.

Huliot kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, manustatakse teile Huliot Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Huliot kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Mitteinfektsioosne uveiid täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne uveiid (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). Hulio toimib seda põletikku vähendades.

Huliot kasutatakse järgmistel juhtudel:

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks 2- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist

Huliot ei tohi kasutada

- kui te olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne, hambaprobleemid.
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete tõsist südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hulio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

- kui teil esineb infektsioon, sh pikaajaline infektsioon või infektsioon ühes kehaosas (nt jala haavand), konsulteerige enne Hulio kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Hulioga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, või teised oportunistlikud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada mõneks ajaks Hulio kasutamise lõpetada.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib teie arst teid enne Hulioga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna teie patsiendi meeldetuletuskaardile. On väga tähtis, et te informeeriks 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.

Reisil tekkiv/korduv infektsioon

- Informeerige oma arsti, kui elate või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos, on sagedased.
- Informeerige oma arsti, kui teil esineb korduvaid infektsioone või muid haigusseisundeid, mis suurendavad infektsioonide ohtu.

B-hepatiidi viirus

- Teavitage oma arsti, kui olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV nakkus või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst kontrollib teid HBV suhtes. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui te olete vanem kui 65-aastane, võite Hulio võtmise ajal olla vastuvõtlikum infektsioonidele. Hulioga ravimisel tuleb teil ja teie arstil pöörata erilist tähelepanu infektsiooni nähtudele. On tähtis, et räägiks oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgiline ravi või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Huliot. Teie arst võib soovitada mõneks ajaks Hulio kasutamise lõpetada.

Demüeliniseeriv haigus

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

Vaktsineerimine

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud bakterite või viiruste vorme, mis võivad põhjustada nakkust, neid ei tohi ravi ajal Hulioga manustada.
- Palun pidage enne lapsele mis tahes vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.
- On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised enne ravi alustamist Hulioga.
- Kui te saite raseduse ajal Huliot, 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 arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma rasedusaegsest ravist Hulioga, 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 Hulioga, 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, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

- Mõne patsiendi puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF-alfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähkkasvajaid. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfiokoe kasvaja) ja leukeemia (vererakkude ja luuüdis seotud kasvajate) tekkeks. Kui te kasutate Huliot, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Huliot kasutavatel patsientidel leitud spetsiifilist halvaloomulist lümfoomi. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Hulioga.
- Adalimumabi kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoom-nahakasvajate lisajuhtusid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad kahjustatud naha uued piirkonnad või kui olemasolevad märgid või kahjustused muutuvad, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-alfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF-alfa blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

- Harvadel juhtudel võib adalimumabravi põhjustada luupuselaadset sündroomi. Võtke arstiga ühendust, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Huliot polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja kroonilise mitteinfektsioosse uveiidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot entesiidiga seotud artriidiga ja Crohni tõvega alla 6 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot naastulise psoriaasiga alla 4 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot mädase hidradeniidiga alla 12 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstlit, kui soovitatakse muid annuseid kui 40 mg.

Muud ravimid ja Hulio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Te ei tohi manustada Huliot koos toimeainetena anakinrat või abatasepti sisaldavate ravimitega. Hulio ja anakinra või abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav, kuna infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete risk võib suurened. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Huliot võib manustada koos metotreksaadi või teatud haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVA-d).

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast süsti Hulioga.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Huliota tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal adalimumabravi, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud adalimumabravi.
- Huliota võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Huliota, 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 Hulioga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Huliota manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Hulio sisaldab naatriumit ja sorbitooli.

Üks Hulio süstel sisaldab 38,2 mg sorbitooli. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (HFI, geneetiline häire, mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab ka vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes süstlis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Huliot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst võib määrata teistsuguse tugevusega Hulio, kui te vajate teistsugust annust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Tavaline annus täiskasvanutele nende seisundite korral on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse iga kahe nädala järel ühekordse annusena.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse metotreksaadi kasutamist Hulioga ravi ajal. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Huliot kasutada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa koos oma Hulio raviga metotreksaati, võib arst otsustada manustada teile 40 mg adalimumabi iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutel on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Hulio süstimist tuleb jätkata niikaua, kui arst on teile seda öelnud. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärpõletiku korral on algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühel päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.

Soovitav on loputada kahjustatud piirkondadi igapäevaselt antiseptilise ainega.

Mädase hidradeniidiga noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Hulio soovitatav annus on 80 mg algannusena (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

On soovitatav, et teie laps loputaks kahjustatud piirkondi igapäevaselt antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed või noorukid

Lapsed või noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg:

Tavaline annustamisskeem on algul 40 mg, millele järgneb kahe nädala pärast 20 mg. 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.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed või noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline annustamisskeem on 80 mg algannusena (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (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.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kellel on vaja annust alla 40 mg, peavad kasutama Hulio 20 mg süstelahust süstlis või 40 mg preparaati viaalis.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Hulio annus haavandilise koliidi korral on algul 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval) ja 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kaks nädalat hiljem ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga lapsed või noorukid

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Hulio annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Hulio annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Silma tagaosas esinev krooniline mitteinfektsioosne uveiid täiskasvanutel

Tavaline annus mitteinfektsioosse uveiidiga täiskasvanutel on 80 mg (kahe süstena ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Hulio süstimist tuleb jätkata niikaua, kui arst on teile seda öelnud.

Mitteinfektsioosse uveiidi korral võib Hulio kasutamise ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite manustamist. Huliot võib kasutada ka üksi.

Kroonilise mitteinfektsioosse uveiidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 1 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 30 kg:

Tavaline Hulio annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:

Tavaline Hulio annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 80 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist.

Patsientide puhul, kellele on määratud väiksem kui 40 mg doos, tuleb kasutada Hulio 20 mg süstelahust süstlis või Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahust viaalis (saadaval apteekrilt).

Manustamisviis ja -tee

Huliot manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Hulio süstimise kohta on esitatud lõigus „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Huliot rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite Huliot kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et olete seda manustanud ettenähtust rohkem. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Huliot kasutada

Kui te unustate ennast süstida, tuleb süstida Hulio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Hulio võtmise

Otsus Hulio kasutamise lõpetamiseks peab olema langetatud koos oma arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie 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 tõsised ja vajada kiiret arstiabi.

Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Hulio süstet.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib mõni alljärgnevatest allergiliste reaktsioonide või südamepuudulikkuse tunnustest:

- tugev lööve, nõgestõbi;
- näo, käte või jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse;
- kahvatu jume, pearinglus, püsiv palavik, kergesti tekkivad verevalumid või verejooks.

Informeerige oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgmistest:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, nõrkustunne või väsimus või köha;
- närviprobleemide sümptomid, nagu surinatunne, tuimus, kahelinägemine või käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

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, kurguinfektsioon, kopsupõletik);
- kõrvalekalded vereanalüüsides;
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- luude ja lihaste valu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;

- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja d;
- nahavähk;
- kerged allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaseljavalu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silma/silmalau põletik või turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verevalum kudedes, väljaspool veresooni);
- kõha;
- astma;
- õhupuudus;
- seedetrakti verejooks;
- seedehäired, puhitus, kõrvetised;
- happelisu s/maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- verevalumid;
- sügelev lööve;
- sügelus, nahapõletik (sh ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- uus või halvenev psoriaas (punetav, ketendav nahk);
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- ödeem (turse);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuse või verevalumite tekkeriski;
- haavade aeglane paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid,
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- melanoom;
- lümfoom (lümfisüsteemi vähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);

- treemor (värin);
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsu trombemboolia (takistus kopsuarteris);
- liigse vedeliku kogunemine kopsu ümber;
- kõhunäärmepõletik;
- raskused neelamisel;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudes);
- öine higistamine;
- armistumine;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- 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 Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihaskõrvaltoimeid, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- südameinfarkt (süda lõpetab pumpamise);
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk/rebend sooles);
- hepatiit (maksapõletik),
- B-hepatiidi reaktiivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom;
- allergilise reaktsiooniga seotud näo ödeem (näo turse);
- põletikuline nahalööve;
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (paikne nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- halvenev nahalööve, millega kaasneb lihaskõrvaltoimeid;
- kehmassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Huliot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (nt kui reisite) võib üksikut Hulio süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 8 nädala jooksul, kindlasti kaitstes seda valguse eest.

Pärast külmkapist välja võtmist ja süstlit toatemperatuuril hoides, tuleb see **ära kasutada 8 nädala jooksul või hävitada**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Peate kirja panema kuupäeva, mil süstel esmalt külmkapist välja võeti, ja kuupäeva, mille möödudes tuleb see hävitada.

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 Hulio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on mononaatriumglutamaat, sorbitool, metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi (vt lõik 2 „Hulio sisaldab naatriumi ja sorbitooli“).

Kuidas Hulio välja näeb ja pakendi sisu

Hulio 40 mg süstelahus (süstevedelik) süstlis tarnitakse steriilse lahusena, milles on 40 mg adalimumabi lahustatud 0,8 ml läbipaistvas või kergelt opalestseeravas, värvitus kuni kahvatupruunikas-kollases lahuses.

Hulio süstel koosneb korgiga plastsüstlast ja nõelakattega nõelast. Iga pakend sisaldab 1, 2, 4 või 6 süstlit 2, 2, 4 või 6 alkoholipadjakesega. Iga pakend sisaldab 1, 2, 4 või 6 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Hulio on saadaval ka viaalina kasutamiseks lastel või pen-süstlina.

Müügiloa hoidja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

Tootja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Kasutusjuhend

Lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja näitab kõigepealt, kuidas süstida Huliot süstliga. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt, kui on midagi, millest te aru ei saa.

Ärge püüdke end ise süstida, kuni olete kindel, et saate aru, kuidas süstet ette valmistada ja manustada. Pärast väljaõpet võite süste manustada ise või manustab seda teile keegi teine, näiteks pereliige või hooldaja.

Iga süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks ja sisaldab ühte 40 mg annust adalimumabi.

Ärge segage Hulio lahust ühegi teise ravimiga.

Selleks, et aidata teil meeles pidada, millis(t)el nädalapäeva(de)l Huliot tuleb süstida, võib olla kasulik teha märkmeid kalendrisse või päevikusse.

Enne kui alustate

Leidke hästi valgustatud vaikne piirkond, puhas ja tasane tööpind ja pange valmis kõik tarvikud, mida vajate enda süstimiseks või süste saamiseks.

Tarvikud, mida vajate:

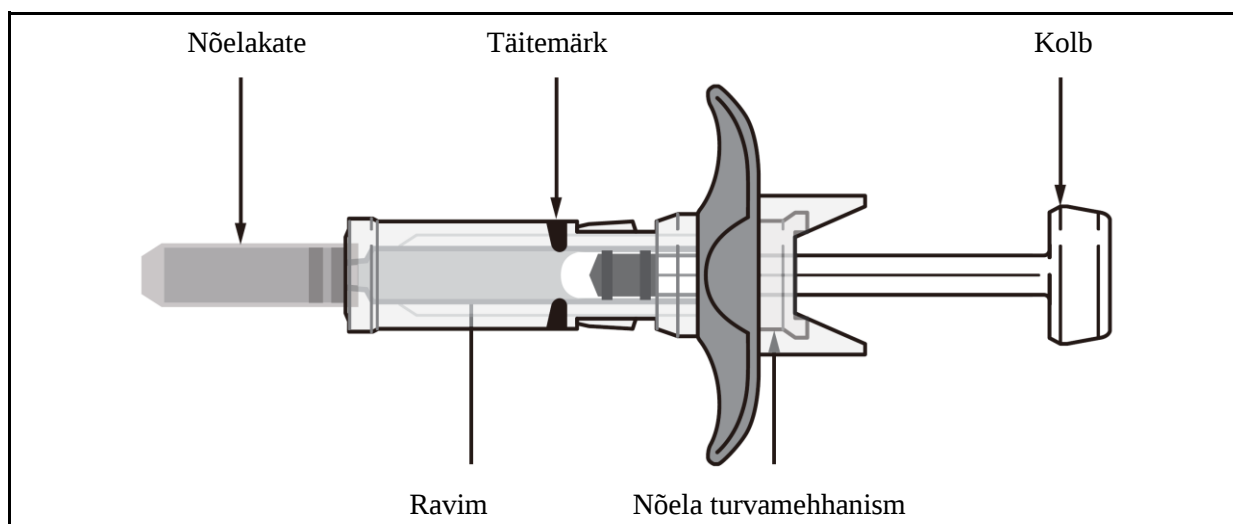
- 1 süstel;
- 1 alkoholitampoon (ei kuulu Hulio pakendisse);
- Teravate jäätmete konteiner (ei kuulu Hulio pakendisse);
- 1 marlipadjake või vatipall (ei kuulu Hulio pakendisse).

Kui teil ei ole kõiki vajalikke tarvikuid, küsige oma meditsiiniõelt või apteekrit.

Süstli ettevalmistamine

Süstleid tuleb hoida külmkapis (temperatuuril 2...8°C).

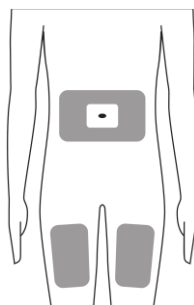
- Võtke üksik süstel külmkapist välja vähemalt 30 minutit enne, kui kavatsete seda kasutada, et sisu saaks toatemperatuurini soojeneda.
 - ÄRGE kasutage süstli soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
 - ÄRGE pange süstlit külmkappi tagasi, kui see on toatemperatuurini soojenenud.
- Kontrollige süstlile trükitud kõlblikkusaega.
 - ÄRGE kasutage süstlit pärast kõlblikkusaaja lõppu.
- Kontrollige süstlit, et veenduda, et ravimi tase on täitemärgi juures või selle läheduses (võib vedeliku nägemiseks kergelt loksutada) ning vedelik on selge, värvitu ja selles pole osakesi.
 - ÄRGE kasutage süstlit, kui ravimi tase ei ole täitemärgi läheduses.
 - ÄRGE kasutage süstlit, kui lahus on hägune, värvunud või selles on osakesi.



Süstimise etapid

Iga kord, kui süstite Hudio süstliga, järgige hoolikalt allpool toodud samme:

1. samm: valige ja valmistage ette süstekoht



Kõht või reied

Hudio süstel on ette nähtud subkutaanseks süstimiseks. See tuleb süstida reide või kõhtu.

Peate iga kord oma süstekohta roteerima ja muutma, jäädes eelmise kord kasutatud kohast vähemalt 3 cm kaugusele.

Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel.

- ÄRGE süstige nahka, mis on punetav, kõva, verevalumitega või hell.
- ÄRGE süstige armidesse või venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, ÄRGE süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega kahjustusse.
- ÄRGE süstige läbi riiete. Lükake eest ära riietus, mis võib segada süstekohta.

2. samm: peske käed

Peske oma käed korralikult seebi ja veega.

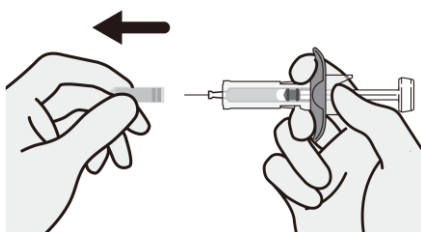
3. samm: valmistage ette süstekoht

Pühkige nahka valitud süstekohal alkoholitampooniga.

- Oodake, kuni nahk kuivab ise, ärge puhuge seda kuivaks.
- ÄRGE puudutage seda piirkonda enne süstimist.

4. samm: eemaldage nõela kate

Tõmmake nõelakate süstlilt otse ära. Mõni tilk vedelikku võib nõelast välja tulla, see on normaalne. Samuti on normaalne näha õhumulle.



- ÄRGE eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- ÄRGE keerake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, see võib nõela kahjustada.
- ÄRGE puudutage ega tõmmake mis tahes ajal kolbi tagasi.
- ÄRGE pange katet uuesti peale ega puudutage sõrmedega nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- ÄRGE väljutage õhumulle.
- ÄRGE kasutage süstlit, kui see on pärast katte eemaldamist maha kukkunud.

5. samm: pigistage ja hoidke süstekohta



Pigistage õrnalt süstekohta, et tekiks kõrgenenud piirkond, ja hoidke seda piirkonda kindlalt.

6. samm: sisestage nõel süstekohta

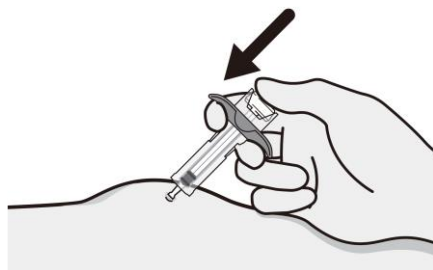


45° nurga all süstekoha suhtes kasutage kiiret sööstulaadset liigutust, et sisestada nõel süstekohta.

Olge ettevaatlik nõela sisestamisel, et te ei süstiks oma süstekohta hoidvaid sõrmi.

7. samm: süstige Hulio

Pärast seda, kui nõel on täielikult sisestatud, laske pigistatav koht lahti.

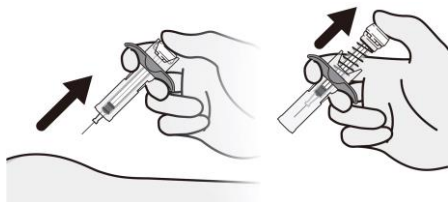


Lükake kolb aeglaselt täielikult alla, kuni **kogu ravim on süstitud** ja süstel on tühi.

- Kui kolb ei ole lõpuni alla vajutatud, ei aktiveeru pärast turvamehhanism, et nõela katta.
- ÄRGE liigutage, keerake ega pöörake süstlit süstimise ajal.

8. samm: süstimise lõpp, eemaldage süstel

Tõmmake süstel süstekohast ära samasuguse nurga all, nagu see oli sisestatud, ja vabastage põial kolvilt.



Iga süstel on turvamehhanismiga, see tõmbab tagasi ja katab nõela pärast kolvi vabastamist. Kui nõel ei tõmbu tagasi, asetage kasutatud süstel hoolikalt teravate esemete konteinerisse, et vältida vigastusi.

Kui pärast süstimist ilmneb süstekohast kerge verejooks, vajutage nahale mõneks sekundiks marlipadjake või vatitampoon – ÄRGE hõõruge süstekohta. Vajaduse korral katke süstekoht plaastriga.

9. samm: kõrvaldage süstel ja kate

Visake kasutatud süstel ja nõelakate selleks ettenähtud teravate jäätmete konteinerisse.

Täpsemate juhiste saamiseks, kuidas täidetud teravate jäätmete konteinerist nõuetekohaselt vabaneda, pöörduge oma tervishoiuteenuse pakkuja poole.

- ÄRGE süstlit uuesti kasutage.
- ÄRGE pange nõelale katet tagasi.
- ÄRGE visake teravate jäätmete konteinerit oma olmeprügikasti.
- ÄRGE taaskasutage kasutatud teravate jäätmete konteinerit.
- Hoidke oma teravate jäätmete konteiner alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Hulio 40 mg süstelahus pen-süstlis adalimumab (adalimumabum)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida teil on vaja teada enne, kui teile manustatakse Huliot ja Hulioga ravi ajal. Kandke seda patsiendi meeldetuletuskaarti endaga alati kaasas, ka 4 kuud pärast teie viimast Hulio 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 Hulio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist
3. Kuidas Huliot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Huliot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Hulio ja milleks seda kasutatakse

Hulio sisaldab toimeainena adalimumabi, ravimit, mis toimib teie organismi immuunsüsteemis (kaitsesüsteemis).

Hulio on ette nähtud järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- psoriaas;
- mädane hidradeniit;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit;
- mitteinfektsioosne uveiit täiskasvanutel ja lastel.

Hulio toimeaine adalimumab on monokloonne antikeha. Monokloonsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga organismis.

Adalimumabi sihtmärk on teine valk, mida nimetatakse tuumori nekroosifaktoriks (TNF-alfa) ja mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul on selle sisaldus suurenenud. Seondudes TNF-alfaga, vähendab Hulio nende haiguste korral põletikuprotsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Huliot kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile reumatoidartriidi raviks Huliot.

Huliot kasutatakse ka raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ilma eelneva metotreksaatravita.

Hulio aeglustab haiguse poolt põhjustatud kõhre ja liigeseluude kahjustusi ning parandab nende füüsilist funktsiooni.

Tavaliselt kasutatakse Huliot koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaat ei sobi, võib Huliot kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikulised haigused, mis tavaliselt esinevad esmakordselt lapseas.

Huliot kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni 17 aastat ja entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse teile anda teisi haigust moduleerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi ravimiseks.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Huliot kasutatakse anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on psoriaasiga seotud liigeste põletikuline haigus.

Huliot kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Hulio aeglustab haiguse poolt põhjustatud kõhre ja liigeseluude kahjustusi ning parandab nende füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad, ketendavad ja koorikutega laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas kahjustab 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.

Huliot kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Huliot kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel paikne ravi ja UV-valgusravi ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane hidradeniit (higinäärpõletik, mõnikord nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Sümptomiteks võivad olla valulikud sõlmed (tükid) ja abstsessid (mädapaised), millest võib erituda mäda. Kõige sagedamini avaldub haigus kindlates nahapiirkondades, näiteks rindade all, kaenlaalustes, reite sisekülgedel, kubemepiirkonnas ja tuharatel. Haigusest kahjustatud piirkondades võib tekkida ka armistumine.

Huliot kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Hulio vähendab teil esinevate külmude ja abstsesside arvu ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus.

Huliot kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, manustatakse teile Huliot Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

Huliot kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, manustatakse teile Huliot teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks.

Mitteinfektsioosne uveiid täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne uveiid (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). Hulio toimib seda põletikku vähendades.

Huliot kasutatakse järgmistel juhtudel:

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks 2- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

2. Mida on vaja teada enne Hulio kasutamist

Huliot ei tohi kasutada

- kui te olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne, hambaprobleemid.
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete tõsist südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hulio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

- kui teil esineb infektsioon, sh pikaajaline infektsioon või infektsioon ühes kehaosas (nt jala haavand), konsulteerige enne Hulio kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Hulioga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, või teised oportunistlikud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada mõneks ajaks Hulio kasutamise lõpetada.

Tuberkuloos (TB)

- Kuna adalimumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib teie arst teid enne Hulioga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna teie patsiendi meeldetuletuskaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Ravi jooksul võib areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekivad tuberkuloosi sümptomid (näiteks püsiv köha, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Reisil tekkiv/korduv infektsioon

- Informeerige oma arsti, kui elate või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos, on sagedased.
- Informeerige oma arsti, kui teil esineb korduvaid infektsioone või muid haigusseisundeid, mis suurendavad infektsioonide ohtu.

B-hepatiidi viirus

- Teavitage oma arsti, kui olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV nakkus või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse. Teie arst kontrollib teid HBV suhtes. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Vanus üle 65 aasta

- Kui te olete vanem kui 65-aastane, võite Hulio võtmise ajal olla vastuvõtlikum infektsioonidele. Hulioga ravimisel tuleb teil ja teie arstil pöörata erilist tähelepanu infektsiooni nähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Huliot. Teie arst võib soovitada mõneks ajaks Hulio kasutamise lõpetada.

Demüeliniseeriv haigus

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

Vaktsineerimine

- Teatud vaktsiinid sisaldavad elusaid, kuid nõrgestatud bakterite või viiruste vorme, mis võivad põhjustada nakkust, neid ei tohi ravi ajal Hulioga manustada.
- Palun pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
- On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik vanusele vastavad plaanipärased vaktsineerimised enne Hulio-ravi alustamist.
- Kui te saite raseduse ajal Huliot, 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 tervishoiutöötajatele oma rasedusaegsest Hulio-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 Hulioga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse olukorda. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

- Mõne patsiendi puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti verevalumeid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF-alfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähkkasvajaid. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfooe kasvaja) ja leukeemia (vererakkude ja luuüdigaga seotud kasvajate) tekkeks. Kui te kasutate Huliot, võib suurenda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Huliot kasutavatel patsientidel leitud spetsiifilist halvavoomulist lümfoomi. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriiniga. Teavitage oma arsti, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Hulioga.
- Adalimumabi kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoom-nahakasvajate lisajuhtusid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad kahjustatud naha uued piirkonnad või kui olemasolevad määrid või kahjustused muutuvad, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF-alfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF-alfa blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

- Harvadel juhtudel võib adalimumabravi põhjustada luupuselaadset sündroomi. Võtke arstiga ühendust, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjuseta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Huliot polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja kroonilise mitteinfektsioosse uveiidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot entesiidiga seotud artriidiga ja Crohni tõvega alla 6 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot naastulise psoriaasiga alla 4 aasta vanustele lastele.
- Ärge manustage Huliot mädase hidradeniidiga alla 12 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg pen-süstlit, kui soovitatakse muid annuseid kui 40 mg.

Muud ravimid ja Hulio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Te ei tohi manustada Huliot koos toimeainetena anakinrat või abatasepti sisaldavate ravimitega. Hulio ja anakinra või abatasepti kombinatsioon ei ole soovitatav, kuna infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete risk võib suurened. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Huliot võib manustada koos metotreksaadi või teatud haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sealhulgas mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVA-d).

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hulio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Hulio manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Hulio sisaldab naatriumit ja sorbitooli.

Üks Hulio pen-süstel sisaldab 38,2 mg sorbitooli. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (HFI, geneetiline häire, mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab ka vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes pen-süstlis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Huliot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst võib määrata teistsuguse tugevusega Hulio, kui te vajate teistsugust annust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Tavaline annus täiskasvanutele nende seisundite korral on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse iga kahe nädala järel ühekordse annusena.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse metotreksaadi kasutamist Hulioga ravi ajal. Kui teie arst otsustab, et metotreksaat ei sobi, võib Huliot kasutada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ja te ei saa koos oma Hulio raviga metotreksaati, võib arst otsustada manustada teile 40 mg adalimumabi iga nädal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutel on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Hulio süstimist tuleb jätkata niikaua, kui arst on teile seda öelnud. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg:
Hulio soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:
Hulio soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärpõletiku korral on algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühel päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.

Soovitav on loputada kahjustatud piirkondi igapäevaselt antiseptilise ainega.

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

Hulio soovitatav annus on 80 mg algannusena (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

On soovitatav, et teie laps loputaks kahjustatud piirkondi igapäevaselt antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed või noorukid

Lapsed või noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg:

Tavaline annustamisskeem on algul 40 mg, millele järgneb kahe nädala pärast 20 mg. 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.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed või noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline annustamisskeem on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kellel on vaja annust alla 40 mg, peavad kasutama Hulio 20 mg süstelahust süstlis või 40 mg preparaati viaalis.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Hulio annus haavandilise koliidiga täiskasvanutele on algannusena 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 ja seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annust sageduseni 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga lapsed või noorukid

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Hulio annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Hulio annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Silma tagaosas esinev krooniline mitteinfektsioosne uveiit täiskasvanutel

Tavaline annus mitteinfektsioosse uveiidiga täiskasvanutel on 80 mg (kahe süstena ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Hulio süstimist tuleb jätkata niikaua, kui arst on teile seda öelnud.

Mitteinfektsioosse uveiidi korral võib Hulio kasutamise ajal jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite manustamist. Huliot võib kasutada ka üksi.

Kroonilise mitteinfektsioosse uveiidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 1 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 30 kg:

Tavaline Hulio annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 40 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist.

Lapsed ja noorukid vanuses 2 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem:

Tavaline Hulio annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib määrata ka algannuse 80 mg, mida võib manustada üks nädal enne tavalise soovitatava annusega alustamist.

Patsientide puhul, kellele on määratud väiksem kui 40 mg doos, tuleb kasutada Hulio 20 mg süstelahust süstlis või Hulio 40 mg/0,8 ml süstelahust viaalis (saadaval apteekrilt).

Manustamisviis ja -tee

Huliot manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Hulio süstimise kohta on esitatud lõigus „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Huliot rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite Huliot kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et olete seda manustanud ettenähtust rohkem. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Huliot kasutada

Kui te unustate ennast süstida, tuleb süstida Hulio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Hulio võtmise

Otsus Hulio kasutamise lõpetamiseks peab olema langetatud koos oma arstiga. Ravi lõpetamisel võivad teie 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 tõsised ja vajada kiiret arstiabi.

Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast Hulio süsti.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib mõni alljärgnevatest allergiliste reaktsioonide või südamepuudulikkuse tunnustest:

- tugev lööve, nõgestõbi;
- näo, käte või jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse;
- kahvatu jume, pearinglus, püsiv palavik, kergesti tekkivad verevalumid või verejooks.

Informeerige oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgmistest:

- infektsiooninähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, probleemid hammastega, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus või köha;
- närviprobleemide sümptomid, nagu surinatunne, tuimus, kahelinägemine või käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

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, kurguinfektsioon, kopsupõletik);
- kõrvalekalded vereanalüüsides;
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- luude ja lihaste valu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- sooleinfektsioonid (sh viiruslik gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);

- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja d;
- nahavähk;
- kerged allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaseljavalu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silma/silmalau põletik või turse;
- vertiigo (ruumi pöörlemise tunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verevalum kudedes, väljaspool veresooni);
- köha;
- astma;
- õhupuudus;
- seedetrakti verejooks;
- seedehäired, puhitus, kõrvetised;
- happelisuus/maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- verevalumid;
- sügelev lööve;
- sügelus, nahapõletik (sh ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- uus või halvenev psoriaas (punetav, ketendav nahk);
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- ödeem (turse);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuse või verevalumite tekkeriski;
- haavade aeglane paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid,
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- melanoom;
- lümfoom (lümfisüsteemi vähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);

- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor (värin);
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsu trombemboolia (takistus kopsuarteris);
- liigse vedeliku kogunemine kopsu ümber;
- kõhunäärmepõletik;
- raskused neelamisel;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudes);
- öine higistamine;
- armistumine;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja lümfotsüüte);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silma nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihaskõrvaltoimeid, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- südameinfarkt (süda lõpetab pumpamise);
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus (auk/rebend sooles);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi reaktiivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom;
- allergilise reaktsiooniga seotud näo ödeem (näo turse);
- põletikuline nahalööve;
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (paikne nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- maksapuudulikkus;
- halvenev nahalööve, millega kaasneb lihaskõrvaltoime;
- kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Huliot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (nt kui reisite), võib üht Hulio pen-süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 8 nädala jooksul, kindlasti kaitstes seda valguse eest.

Pärast külmkapist eemaldamist toatemperatuuril hoidmiseks tuleb pen-süstel **ära kasutada 8 nädala jooksul või kasutuselt kõrvaldada**, isegi kui see pannakse tagasi külmkappi.

Peate registreerima kuupäeva, mil pen-süstel esmalt külmkapist välja võetakse, ja kuupäeva, mille möödudes see peab olema ära visatud.

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 Hulio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on mononaatriumglutamaat, sorbitool, metioniin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi (vt lõik 2 „Hulio sisaldab naatriumi ja sorbitooli“).

Kuidas Hulio välja näeb ja pakendi sisu

Hulio 40 mg süstelahus (süste) pen-süstlis tarnitakse steriilse lahusena, milles on 40 mg adalimumabi lahustatud 0,8 ml läbipaistvas või kergelt opalestseerivas, värvitus kuni kahvatupruunikas-kollases lahuses.

Hulio pen-süstel koosneb korgiga plastsüstlast ja nõelakattega nõelast. Iga pakend sisaldab 1, 2, 4 või 6 pen-süstlit 2, 2, 4 või 6 alkoholipadjakesega.

Iga pakend sisaldab 1, 2, 4 või 6 pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Hulio on saadaval ka viaalina kasutamiseks lastel või süstlina.

Müügiloa hoidja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13

DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

Tootja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Kasutusjuhend

Lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja näitab kõigepealt, kuidas süstida Huliot pen-süstliga. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt, kui on midagi, millest te aru ei saa.

Ärge püüdke end ise süstida, kuni olete kindel, et saate aru, kuidas süstet ette valmistada ja manustada. Pärast väljaõpet võite süste manustada ise või manustab seda teile keegi teine, näiteks pereliige või hooldaja.

Iga pen-süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks ja sisaldab ühte 40 mg annust adalimumabi.

Ärge segage Hulio lahust ühegi teise ravimiga.

Selleks, et aidata teil meeles pidada, millis(t)el nädalapäeva(de)l Huliot tuleb süstida, võib olla kasulik teha märkmeid kalendrisse või päevikusse.

Enne kui alustate

Leidke hästi valgustatud vaikne piirkond, puhas ja tasane tööpind ja pange valmis kõik tarvikud, mida vajate enda süstimiseks või süste saamiseks.

Tarvikud, mida vajate:

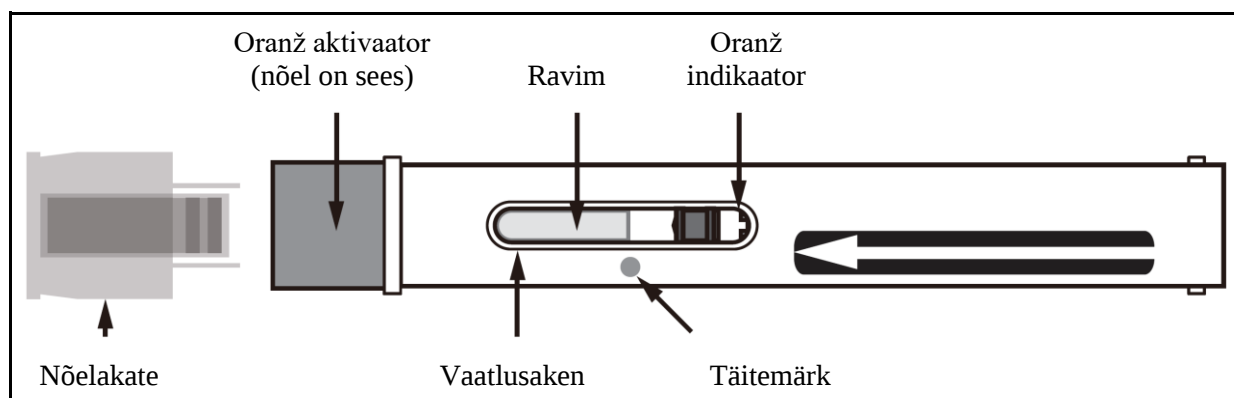
- 1 pen-süstel;
- 1 alkoholitampoon (ei kuulu Hulio pakendisse);
- teravate jäätmete konteiner (ei kuulu Hulio pakendisse);
- 1 marlipadjake või vatipall (ei kuulu Hulio pakendisse).

Kui teil ei ole kõiki vajalikke tarvikuid, küsige oma meditsiiniõelt või apteekrit.

Pen-süstli ettevalmistamine

Pen-süstleid tuleb hoida külmkapis (temperatuuril 2°C kuni 8°C).

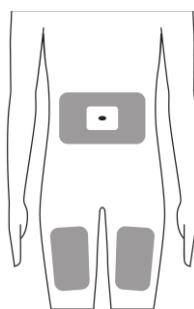
- Võtke üks pen-süstel külmkapist välja vähemalt 30 minutit enne, kui kavatsete seda kasutada, et sisu saaks toatemperatuurini soojeneda.
 - ÄRGE kasutage pen-süstli soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
 - ÄRGE pange pen-süstlit külmkappi tagasi, kui see on toatemperatuurini soojenenud.
- Kontrollige pen-süstlile trükitud kõlblikkusaega.
 - ÄRGE kasutage pen-süstlit pärast kõlblikkusaja lõppu.
- Kontrollige vaatlusakent, et veenduda, et ravimi tase on täitemärgi juures või selle läheduses (võib selle nägemiseks kergelt loksutada) ning vedelik on selge, värvitu ja selles pole osakesi.
 - ÄRGE kasutage pen-süstlit, kui ravimi tase ei ole täitemärgi läheduses.
 - ÄRGE kasutage pen-süstlit, kui lahus on hägune, värvunud või selles on osakesi.



Süstimise etapid

Järgige allpool toodud samme hoolikalt iga kord, kui süstite Hulo pen-süstliga:

1. samm: valige ja valmistage ette süstekoht



Kõht või reied

Hulo pen-süstel on ette nähtud subkutaanseks süstimiseks. See tuleb süstida reide või kõhtu.

Peate iga kord oma süstekohta roteerima ja muutma, jäädes eelmise kord kasutatud kohast vähemalt 3 cm kaugusele.

Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel.

- ÄRGE süstige nahka, mis on punetav, kõva, verevalumitega või hell.
- ÄRGE süstige armidesse või venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, ÄRGE süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega kahjustusse.
- ÄRGE süstige läbi riiete. Lükake eest ära riietus, mis võib segada süstekohta.

2. samm: peske käed

Peske oma käed korralikult seebi ja veega.

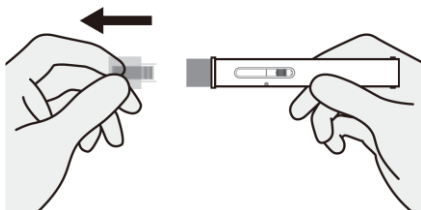
3. samm: valmistage ette süstekoht

Pühkige nahka valitud süstekohal alkoholitampooniga.

- Oodake, kuni nahk kuivab ise, ärge puhuge seda kuivaks.
- ÄRGE puudutage seda piirkonda enne süstimist.

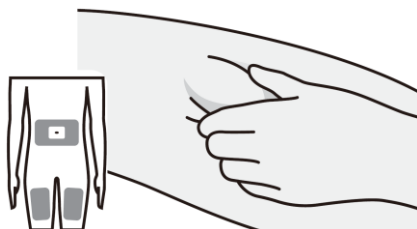
4. samm: eemaldage pen-süstli kate

Tõmmake nõelakate pen-süstlilt ära otse. Mõni tilk vedelikku võib nõelast välja tulla, see on normaalne. Samuti on normaalne näha õhumulle.



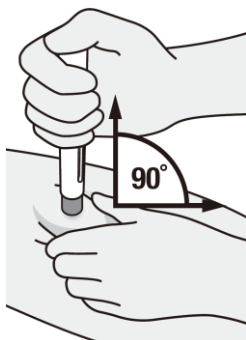
- ÄRGE eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- Tõmmake nõelakate pen-süstlilt ära otse, ÄRGE keerake katet.
- ÄRGE pange katet uuesti peale ega puudutage sõrmedega nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- ÄRGE puudutage oranži aktivaatorit sõrmedega (see koht, kust nõel väljub).
- ÄRGE kasutage pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Pen-süstli sees olevad osad võivad olla purunenud.
- ÄRGE kasutage pen-süstlit, kui nõela kate on puudu või pole kindlalt kinnitatud.

5. samm: pigistage ja hoidke süstekohta



Pigistage õrnalt süstekohta, et tekiks kõrgenenud piirkond, ja hoidke seda piirkonda kindlalt.

6. samm: asetage pen-süstel kohale



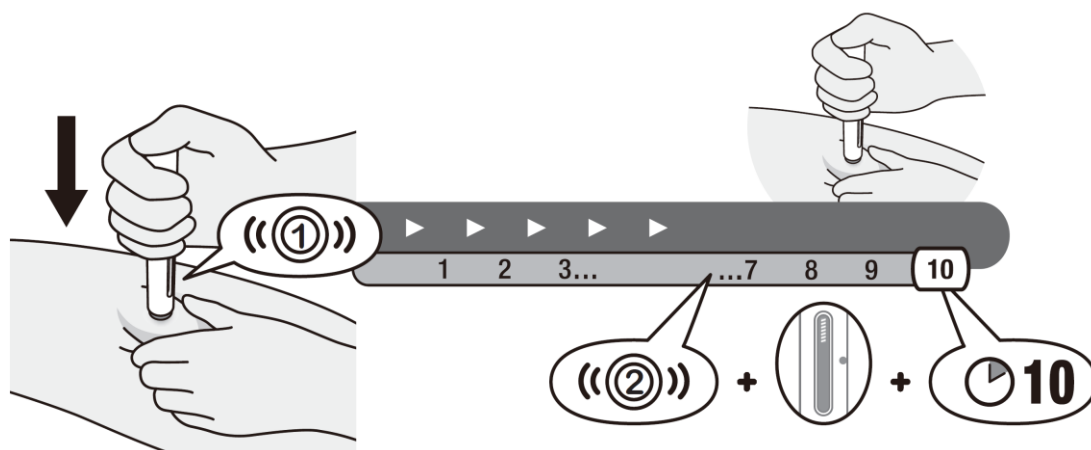
Asetage pen-süstli oranži aktivaatori ots süstekohta.

Hoidke pen-süstlit süstekoha suhtes 90° nurga all ja nii, et vaatlusaken oleks teile nähtav.

Olge ettevaatlik pen-süstli asetamisel, et te ei süstiks oma süstekohta hoidvaid sõrmi.

7. samm: alustage süstimist

8. samm: hoidke all 2. „klõpsuni“ ja 10 sekundit



7. samm

Suruge pen-süstli korpust tugevasti alla süstekoha vastu, et ühendada oranž aktivaator ja alustada süstimist.

Jätkake all hoidmist pärast esimese „klõpsu“ kuulmist. See esimene „klõps“ tähendab süstimise algust.

Vaatlusaknas liigub oranž indikaator ja näitab süstimisprotsessi edenemist.

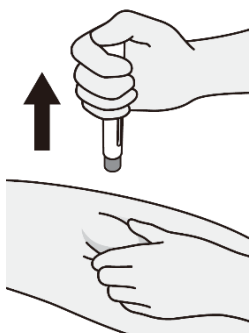
- ÄRGE liigutage, keerake ega pöörake pen-süstlit süstimise ajal.

8. samm

Hoidke jätkuvalt pen-süstli korpust all süstekoha vastas, kuni toimub üks või kõik järgnevast:

- Kostab teine „klõps“,
- 10 sekundit on möödunud,
- oranž indikaator on peatunud ja katnud täielikult vaatlusakna.

9. samm: süstimise lõpp, eemaldage pen-süstel



Tõmmake pen-süstel otsesuunas süstekohalt ära.

Kui pärast süstimist ilmneb süstekohast kerge verejooks, vajutage nahale mõneks sekundiks marlipadjake või vatitampoon – ÄRGE hõõruge süstekohta. Vajaduse korral katke süstekoht plaastriga.

10. samm: kõrvaldage pen-süstel ja kate

Visake kasutatud pen-süstel ja kate selleks ettenähtud teravate jäätmete konteinerisse.

Täpsema juhiste saamiseks, kuidas täidetud teravate jäätmete konteinerist nõuetekohaselt vabaneda, pöörduge oma tervishoiuteenuse pakkuja poole.

- ÄRGE pen-süstlit uuesti kasutage.
- ÄRGE pange nõelale katet tagasi peale.
- ÄRGE visake teravate jäätmete konteinerit oma olmeprügikasti.
- ÄRGE taaskasutage kasutatud teravate jäätmete konteinerit.
- Hoidke oma teravate jäätmete konteiner alati lastele kättesaamatus kohas.

