

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,2 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 20 mg adalimumabi.

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

Taedaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 igas 20 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

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

Entesiidiga seotud artriit

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

Naastuline psoriaas lastel

Humira 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

Humira on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõve raviks lastel (alates 6 aasta vanusest), kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh esmasele toitumisteraapiale ning

kortikosteroididele ja/või immunomodulaatoritele on ebapiisav või kellel on talumatus või vastunäidustused selliste ravikuuride suhtes.

Uveiid lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Humira-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)

Soovitav Humira annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga vähemalt 2-aastastele patsientidele põhineb kehakaalul (tabel 1). Humira't manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Humira 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.

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Entesiidiga seotud artriit

Soovitav Humira annus entesiidiga seotud artriidiga vähemalt 6-aastastele patsientidele põhineb kehakaalul (tabel 2). Humira't manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Humira 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

Humira't ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6-aastased.

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

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Humira annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Humira annus naastulise psoriaasiga patsientidel

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

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

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

Humira ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Crohni tõbi lastel

Soovitav Humira annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Humira annus Crohni tõvega patsientidel

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	40 mg igal teisel nädalal

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
	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	

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.

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

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

Uveiid lastel

Soovitav Humira annus uveiidiga vähemalt 2-aastastele lastele põhineb kehakaalul (tabel 5). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Humira-raviga ilma samaaegse metotreksaatravita.

Tabel 5. Humira annus uveiidiga lastel

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

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

Humira'l 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).

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Manustamisviis

Humira't manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Humira on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu 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

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, dokumenteerige täpselt manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

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

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

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

Tõsised infektsioonid

Humira't 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

Humira't saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja uutest tuberkuloosi juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne Humira-ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi infektsiooni suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha

vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitusel). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Humira-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 Humira-ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovistele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Humira'ga 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 Humira'ga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on Humira-ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

Humira't 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 Humira manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh Humira't saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Humira-ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Humira-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 Humira-ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines Humira kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Humira'ga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Humira manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Humira manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus Humira't manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, 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 kontrollpatsientidega. 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. Humira'ga 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 Humira samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Humira'ga (vt lõik 4.8).

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

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

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem pahaloolumulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimab-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 juhiste.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Humira'ga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Humira't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Humira-ravi lõpetamist tuleks 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 Humira't.

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

Patsientidele, kes kasutavad Humira't, 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 Humira't saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Humira't kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Humira vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Humira-ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Humira'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Pikaajalise Humira-ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Humira kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb Humira-ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete 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 Humira'ga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Humira-ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga Humira't 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 Humira ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Humira'ga 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

See ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 igas 20 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud Humira kasutamist nii monoteraapiana kui koos metotreksaadiga. Kui Humira't kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes Humira monoteraapiaga. Humira manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

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

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastsündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav 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 Humira't imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Humira't 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 AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, mädase hidradeniidi ja uveiidiga patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 kontrollperioodil Humira't ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksed uuringute kontrolliga topeltprimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% Humira 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.

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

Alljärgnev 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 toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 6 Kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid, liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> 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 rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ , Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenia ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia

	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide 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
	Harv	Hulgiskleroos, demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia

	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameiseiskus
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⁾
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⁾ autoimmuunhepatiit 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⁾ , sügelus
	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⁾
Lihaskoe 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	Ereksioonihäired
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	Halvenenud kuulmine
---	------	---------------------

* lisainformatsioon on toodud 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 uveidi ravi Humira'ga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses Humira 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% Humira-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 Humira 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 Humira-ravi pärast infektsiooni taandumist.

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

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

Humira 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

mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 Humira't saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (keskmine ravi kestus oli Humira't saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't saanud 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 Humira't saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't 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 ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on spontaanselt teatatud pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete 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% Humira't saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti Humira'ga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmsel esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

Humira 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 tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% Humira-ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Humira III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2 kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Humira III faasi kontrolliga uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% Humira'ga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Humira 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 tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

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

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

Humira 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 Humira-ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% Humira'ga ravitud ja 2,4% 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 eelneka maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati Humira ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloolumuliste ja raskete infektsioonsete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult Humira kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 0,1...0,2$ nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

CRV taseme kiiret langust pärast Humira-ravi 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 α taseme märkimisväärtset langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on Humira't uuritud enam kui 3000 patsiendil. Humira efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltblindas hästikontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, 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 Humira't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg Humira't, 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta 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 Humira't igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg Humira't igal teisel nädalal koos platseebot manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg Humira't/metotreksaadi igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 eluaasta. 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 Humira't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaadi manustatud ning kellel esines mõõduka kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul Humira (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, Humira monoteeraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteeraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite

vähennemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus Humira't manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

ACR vastus

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

Tabel 7
ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes
(patsientide protsent)

Vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	Platseebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Platseebo n=110	Humira ^b n=113	Platseebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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 Humira manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

****p < 0,01, Humira 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 Humira 40 mg annust igal teisel nädalal, jätkasid annusega 40 mg Humira't 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira'ga 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 Humira ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapia ja Humira monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 8).

Tabel 8
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

Vastus	MTX n=257	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. ^b p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapia ja Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. ^c p-väärtus on leitud pärast Humira 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 Humira't annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi Humira'ga 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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes said Humira monoterapiat. Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja Humira 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 Humira monoterapiat või Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi Humira'ga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

RA uuringus III, kus Humira'ga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, erosiooni astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Humira/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist 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 Humira'ga 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 Humira'ga 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 9
Keskmesed radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- Humira/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

^ametotreksaat

^b95% metotreksaadi ja Humira tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb astaktekstil

^dliigesepilu kitsenemine

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

Tabel 10
Keskmesed radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Humira n=274 (95% usaldusvahemik)	Humira/MTX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^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

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

^bp-väärtus on leitud pärast Humira monoterapiat ja Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi

^cp-väärtus on leitud pärast Humira 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 Humira/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 Humira 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, Humira monoterapiat ja Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärase, 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 Humira 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 Humira 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 ($p < 0,001$) Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja Humira 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

Humira ohutust ja efektiivsust uuriti kroonilise naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (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. Humira 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira 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 Humira't algannuses 80 mg, seejärel 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist). Puuduvad võrdlusandmed 16 nädalat ületava Humira ja MTX ravi kohta. MTX saanud patsientidel, kes saavutasid 8. ja/või 12. ravinädalal ravivastuse 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 Humira't 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 (%)	Humira 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, Humira vs. Platseebo		

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

	Platseebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 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 Humira vs. Platseebo			
^b p < 0,001 Humira vs. Metotreksaat			
^c p < 0,01 Humira vs. Platseebo			
^d p < 0,05 Humira 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%-ga Humira'ga ravi 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 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 Humira-ravi 52 nädala jooksul ning jätkasid Humira 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 ravikatkestuse 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 Humira 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg Humira't, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud Humira-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 13). Humira'ga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA $\geq$ 10% [60%-l patsientidest] ning BSA < 10% ja $\geq$ 5% [40%-l patsientidest]).

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

Tulemusnäitaja	Nädal 16 Platseebokontrolliga		Nädal 26 Platseebokontrolliga		Nädal 52 Avatud
	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Humira 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, Humira vs. Platseebo					

Humira'ga ravitud patsientidel ilmnis DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Crohni tõbi täiskasvanutel

Humira ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500 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 uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem

mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist: platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg Humira't 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 Humira't 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 (vähenemine CDAI $\geq$ 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 toodud 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	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Humira 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 Humira *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 muud TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 15
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(Patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg Humira't igal teisel nädalal	40 mg Humira't igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel $\geq$ 90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*

Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥ 90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* $p < 0,001$ Humira <i>versus</i> platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus			
** $p < 0,02$ Humira <i>versus</i> platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus			
^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses			

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% Humira't 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 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 Humira 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kus adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebo grupiga.

Uveiid täiskasvanutel

Humira 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). Patsientidele manustati platseebot või Humira't 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 uveiid vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 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 Humira'le.

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist Humira'ga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 16).

Mõlemad uuringud näitasid Humira 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	Eba- õnnestumine N (%)	Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR ^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

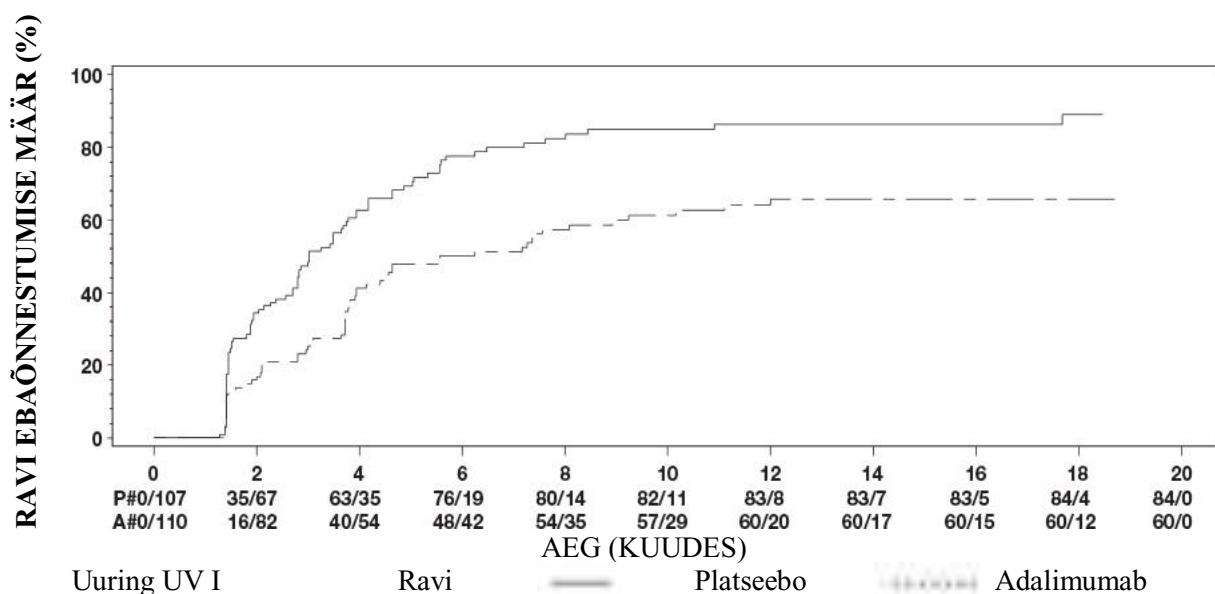
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

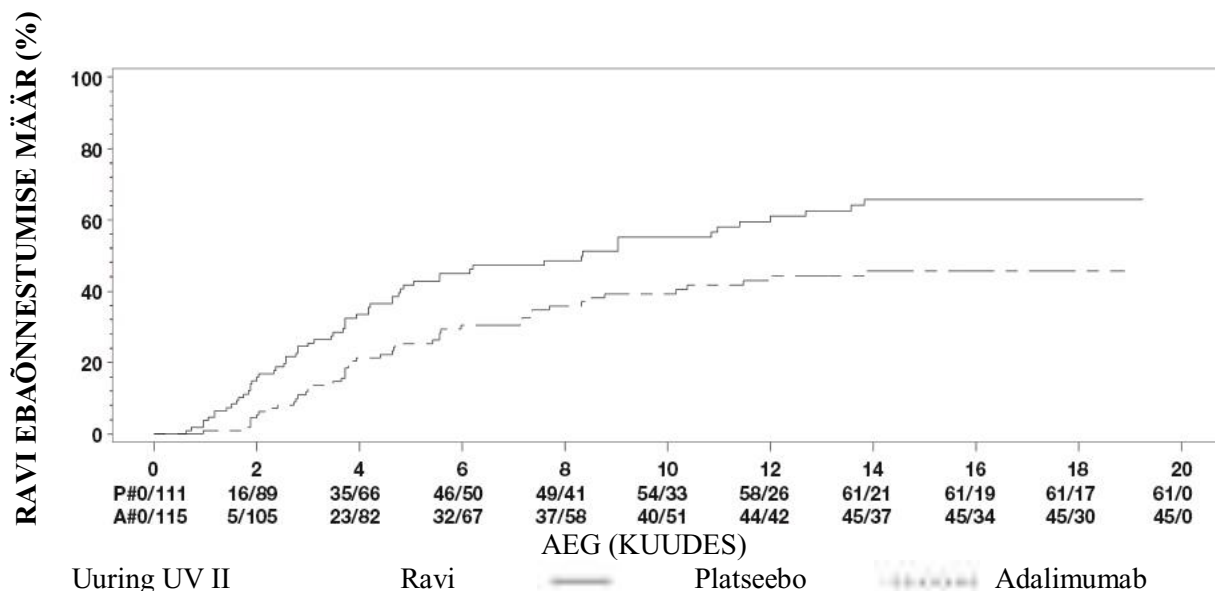
^a HR adalimumabi vs. Platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^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# = HUMIRA (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 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 korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Üldiselt patsientidest, kes lahkusid uuringust tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt Humira 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 UVI ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 4- kuni 17-aastastel patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 15,8% (27/171) patsientidest, keda raviti adalimumabiga. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 25,6% (22/86), võrrelduna 5,9%-ga (5/85), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile. Polüartikulaarse juveniilse

idiopaatilise artriidiga 2 kuni < 4-aastastel või üle 4-aastastel, ent kehakaaluga < 15 kg patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 7% (1/15) patsientidest ning see üks patsient sai kaasnevalt metotreksaati.

Entesiidiga seotud artriidiga patsientidel identifitseeriti adalimumabivastaseid antikehasid 10,9% (5/46) adalimumabiga ravi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud lisaks metotreksaati, oli esinemissagedus 13,6% (3/22), võrreldes 8,3%-ga (2/24), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

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

Psoriaasiga lastel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 5 adalimumabi annusega 0,8 mg/kg monoravi saanud inimesel 38-st (13%).

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 77 adalimumabiga monoravi saanud inimesel 920-st (8,4%).

Pikaajaliselt adalimumabi monoterapiat saavatel psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes osalesid ärajätku- ja korduvravi uuringus, oli adalimumabivastaste antikehade määr ravijärgselt (11 isikul 482-st, 2,3%) sarnane määraga, mida täheldati enne ravi ärajätmist (11 isikul 590-st, 1,9%).

Adalimumabi saavate mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega laste seas oli adalimumabivastaste antikehade tekked sagedus 3,3%.

Crohni tõvega patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 7 isikul 269-st (2,6%).

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

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

Humira 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

Humira ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus 171 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 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 uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-sid) ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg Humira't

igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 17.

Tabel 17
Patsientide vanuseline jaotus ja 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. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ning said Humira't, 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 18
Laste ACR 30 vastused JIA uuringus

Grupp	MTX		Ilma MTX-ta	
Faas				
OL LI 16 nädalat				
Laste ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime 32 nädalat	Humira/MTX (n = 38)	Platseebo/MTX (n = 37)	Humira (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
Mediaanne aeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Nende hulgast, kellel ilmnes ravivastus 16. nädalal (n=144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 vastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said Humira't 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 Humira ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult Humira'ga raviga. Neid tulemusi arvestades soovitatatakse Humira't kasutada kombinatsioonis MTX-ga ja monoteerapiana patsientidel, kellel MTX kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2).

pJIA II

Humira 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 Humira't 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, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA-sid.

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3% / 61,3% / 38,7% ja 83,3% / 73,3% / 36,7%. 24. nädalal ravile allunud (Laste ACR30) patsientidest (n=27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said Humira't kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Humira 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 Humira 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 Humira't igal teisel nädalal, subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapiinna 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) liigese arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtaasemega. Humira rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus -50,0%). Ägeda artriidiga liigese arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26 uuringus jätkanud Humira rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigese arv, paistes liigese arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

Humira ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-1 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*, kehapiindala) 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 Humira't annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg), või metotreksaati 0,1...0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedam nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg Humira rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 19. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX ^a N=37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		
^c P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		

Patsientidel, kes saavutasid PASI 75 ja PGA „puhas“ või „minimaalne“, jäeti ravi ära kuni 36 nädalaks ning jälgiti kontrolli kadumist haiguse üle (st PGA halvenemine vähemalt 2 astme võrra). Seejärel

alustati taas ravi adalimumabiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal, mis kestis veel 16 nädalat ja leiti, et ravivastuse määrad olid korduva ravi ajal samasugused nagu eelnenud topeltperioodis: PASI 75 ravivastus 78,9%-l (15 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

Humira't uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltperioodis 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 konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

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

Tabel 20
Säilitusskeem

Patsiendi kehamass	Madal annus	Standardannus
< 40 kg	10 mg igal teisel nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	20 mg igal teisel nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 21 Laste CD uuring PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus			
	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal N=93	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal N=95	p-väärtus*
26. nädal			
Kliiniline paranemine	38,7%	28,4%	0,075
Kliiniline ravivastus	59,1%	48,4%	0,073
52. nädal			
Kliiniline paranemine	33,3%	23,2%	0,100
Kliiniline ravivastus	41,9%	28,4%	0,038
* p-väärtus võrdluses standardannus versus madal annus.			

Tabel 22 Laste CD uuring 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.

Uveiid lastel

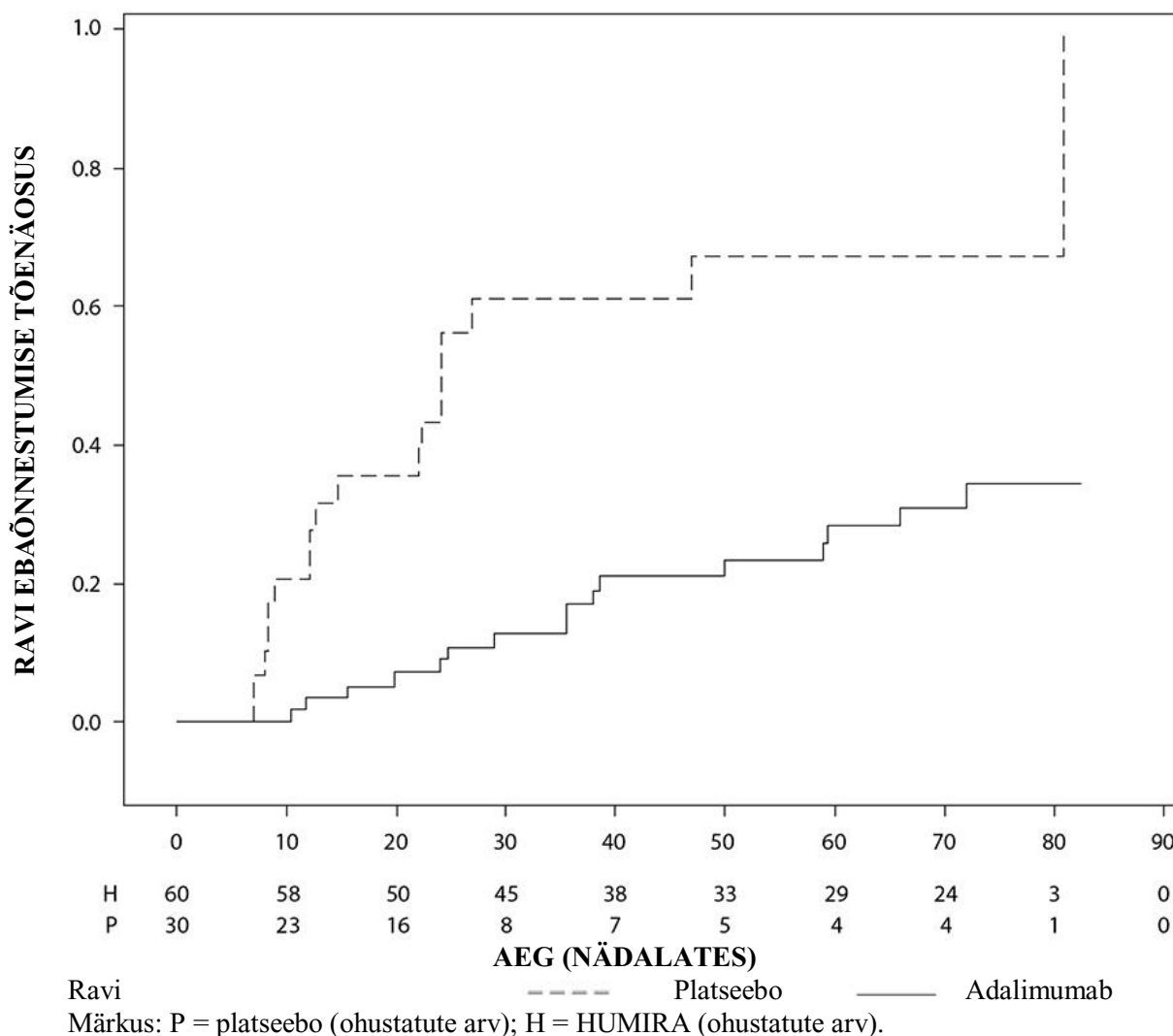
Humira efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati 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 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



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 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) 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 (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 ± 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 ($\pm$ SD) minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (CV 79%).

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saanud 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).

Patsientidel, 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 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 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg igal nädalal) ja $6,7 \pm 3,5$ 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 puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 µg/ml (95% CI vastavalt 0,4...47,6 ja 1,9...10,5).

Täiskasvanud

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (ligikaudu 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (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.

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

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg Humira't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Humira't 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 Humira't 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 tõvega lapsed).

Eliminatsioon

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

Maksa- või neerukahjustus

Humira't 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

Mannitool
Polüsorbaat 80
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 eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Humira eeltäidetud süstalt võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Süstalt tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Humira 20 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (bromobutüülkummi) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

- 2 eeltäidetud süstalt (0,2 ml steriilset lahust), kumbki süstal koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.09.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.09.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Üks 0,4 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis

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

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 igas 40 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Humira 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.

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

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

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Humira kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (HMR) on olnud ebapiisav. Humira't võib

manustada monoteraapiana juhul kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Humira't ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

Humira 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

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

Crohni tõbi

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

Humira on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, 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

Humira 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

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

Uveiid lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Humira-ravi ajal tuleb optimiseerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Annustamine

Reumatoidartriit

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

Humira-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 Humira'le 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.

Humira 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 Humira-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

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

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb uuesti 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 Humira'le 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.

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

Mädane hidradeniit

Täiskasvanud hidradeniidiga patsientidele on soovituslik Humira 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). Humira ravi ajal võib jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks Humira ravi ajal igapäevaselt paikset antiseptikumi mädase hidradeniidi lööbe puhastamiseks.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata Humira 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).

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

Crohni tõbi

Soovitatav annustamisskeem Humira 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 süstina. Kui patsient on lõpetanud Humira kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Humira't uuesti manustada. Uuesti manustamisest pärast rohkem kui 8 nädala möödumist eelmisest annusest on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

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

Haavandiline koliit

Soovitatav annustamisskeem Humira-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 Humira'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

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

Uveiid

Humira soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Ainult

Humira-ravi alustamise kogemus on vähene. Humira-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 Humira-ravi alustamist.

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Humira't ei ole nendel patsientidel uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)

Soovitav Humira annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga vähemalt 2-aastastele patsientidele põhineb kehakaalul (tabel 1). Humira't manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Humira 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.

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 2-aastastel patsientidel antud näidustusel.

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

Entesiidiga seotud artriit

Soovitav Humira annus entesiidiga seotud artriidiga vähemalt 6-aastastele patsientidele põhineb kehakaalul (tabel 2). Humira't manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Humira 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

Humira't ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga lastel, kes on nooremad kui 6 aastat.

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

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Humira'l puudub asjakohane kasutus lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Humira annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Humira annus naastulise psoriaasiga patsientidel

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

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

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

Humira ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 4-aastastel lastel antud näidustusel.

Humira 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 Humira'ga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Nendele patsientidele ette nähtud Humira annus on määratud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

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

Humira-ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Humira-ravi ajal on soovitatav loputada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

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

Ravi katkestamise järgselt võib Humira't vajaduse korral uuesti kasutada.

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

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 12-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Crohni tõbi lastel

Soovitav Humira annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 4). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 4. Humira annus Crohni tõvega patsientidel

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitus-annus 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.

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Humira 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 igal teisel nädalal

	• 80 mg 2-nädalal (kaks 40 mg süstet ühel päeval)	
--	---	--

* Lapsed, kes saavad Humira 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.

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

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

Uveiid lastel

Soovitav Humira annus uveiidiga vähemalt 2-aastastele lastele põhineb kehakaalul (tabel 6). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Humira-raviga ilma samaaegse metotreksaat-ravita.

Tabel 6. Humira annus uveiidiga lastel

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

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

Humira'l 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).

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

Manustamisviis

Humira't manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Humira on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, dokumenteerige täpselt manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

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

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

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

Tõsised infektsioonid

Humira't 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 surmajuhitudest.

Tuberkuloos

Humira't saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja uutest tuberkuloosi juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

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

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Humira-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 Humira-ravi alustamist rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitudele.

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Humira'ga 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 Humira'ga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on Humira-ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

Humira't 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 Humira manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh Humira't saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Humira-ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Humira-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 Humira-ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines Humira kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Humira'ga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Humira manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Humira manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus Humira't 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 kontrollpatsientidega. 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. Humira'ga 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 Humira samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Humira'ga (vt lõik 4.8).

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

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

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimab-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 kasvaja tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Humira'ga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel Humira't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Humira-ravi lõpetamist tuleks 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 Humira't.

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

Patsientidele, kes kasutavad Humira't, 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 Humira't saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Humira't kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Humira vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Humira-ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi Humira'ga võib põhjustada autoantikehade teket. Pikaajalise Humira-ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast Humira kasutamist sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb Humira-ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanersepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanersepti eraldi manustamisega ei ilmnenud. Etanersepti 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 koostoimete 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 Humira'ga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Humira-ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga Humira't 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 Humira ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Humira'ga 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

See ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 igas 40 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud Humira kasutamist nii monoteeraapiana kui koos metotreksaadiga. Kui Humira't kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes Humira monoteeraapiaga. Humira manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Humira't 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 AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidi patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 Humira't ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% Humira 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.

Humira kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu Humira, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes. Humira 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 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 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 toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7 Kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> 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 rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ , Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenia ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia

	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide 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
	Harv	Hulgiskleroos, demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia

	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameiseiskus
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⁾
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⁾ autoimmuunhepatiit 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, alopeesia ¹⁾ , sügelus
	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⁾
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihas-skeleti 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	Ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha punetus)
	Sage	Valu rinnus, turse, püreeksia 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	Halvenenud kuulmine
---	------	---------------------

* lisainformatsioon on toodud 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 mädase hidradeniidi ravi Humira'ga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva Humira ohutusprofiiliga.

Uveiit

Patsientide puhul, kes said uveiidi ravi Humira'ga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses Humira 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% Humira-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 Humira 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 Humira-ravi pärast infektsiooni taandumist.

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

Kontrolliga ja avatud Humira 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 kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsiendiaasta käigus Humira uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus Humira uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel läbi viidud Humira uuringus ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus Humira uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel.

Humira uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloolumulisi kasvajaaid 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Humira 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 pahaloolumulisi kasvajaaid (v.a lümfoom või mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 Humira't saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (keskmine ravi kestus oli Humira't saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't 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 Humira't saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't 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 ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloolumuliste kasvajaaid (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on spontaanselt teatatud pahaloolumuliste kasvajaaid esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete 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% Humira't saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti Humira'ga kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes kahel ilmneseid esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

Humira 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 tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% Humira-ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati.

Humira III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2 kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Humira III faasi kontrolliga uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% Humira'ga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Humira 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 tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

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

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

Humira 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 tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l Humira'ga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

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

Humira 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 eelneada maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

Crohni tõve uuringutes täiskasvanutel täheldati Humira ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloolumuliste ja raskete infektsioosete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult Humira kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 0,1...0,2$ nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

CRV taseme kiiret langust pärast Humira-ravi 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 α taseme märkimisväärt langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on Humira't uuritud enam kui 3000 patsiendil. Humira efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas hästikontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud. Süstekoha valu Humira 40 mg/0,4 ml kasutamisel hinnati kahes randomiseeritud aktiivse kontrolliga ühepoolsetl pimedat kahe perioodiga ristuuris.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, 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 Humira't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg Humira't, 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta 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 Humira't igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg Humira't igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud disainiga lisafaasi, kus manustati 40 mg Humira't/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 eluaasta. 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 Humira't 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 Humira (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, Humira monoteeraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteeraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus Humira't manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringutes VI ja VII hinnati mõlemas uuringus 60 patsienti vanuses ≥ 18 eluaastat, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit. Uuringus osalenud patsiendid kasutasid sel ajal Humira 40 mg/0,8 ml ning hindasid oma keskmist süstekoha valu vähemalt 3 cm-ga 0...10 cm VAS skaalal või ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning alustasid ravi Humira 40 mg/0,8 ml-ga. Patsiendid randomiseeriti, nii et nad said ühekordselt kas Humira 40 mg/0,8 ml või Humira 40 mg/0,4 ml annuse, millele järgnes ühekordne süste teise preparaadiga järgmisel annustamiskorral.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu vahetult pärast sütet, mõõdetuna 0...10 cm VAS skaalal.

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud Humira'ga 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)

Vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	Platseebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Platseebo n=110	Humira ^b n=113	Platseebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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 Humira manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

****p < 0,01, Humira versus platseebo**

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

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamus ACR vastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207-st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg Humira't igal teisel nädalal, jätkasid annusega 40 mg Humira't 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira'ga 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 Humira ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapia ja Humira monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 9).

Tabel 9
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

Vastus	MTX n=257	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. b. p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapia ja Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. c. p-väärtus on leitud pärast Humira 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 Humira't annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi Humira'ga 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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiat. Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja Humira 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 Humira monoterapiat või Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi Humira'ga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

RA uuringus III, kus Humira'ga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Humira/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 Humira'ga 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 Humira'ga 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
Keskmesed radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- Humira/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

^ametotrektsaad

^b95% metotrektsaadi ja Humira tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb *rank* analüüsil

^dliigesepilu kitsenemine

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

Tabel 11
Keskmesed radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Humira n=274 (95% usaldusvahemik)	Humira/MTX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^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 metotrektsaadi monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^b p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^c p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapiat ja metotrektsaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseerituna Sharp koguskooris ≤ 0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem Humira/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 Humira 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 metotrektsaadi monoterapiat, Humira monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas originaalses, adekvaatses ja kontrollitud uuringus kasutati tervise 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 Humira 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 Humira 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 püsis enamusel 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 ($p < 0,001$) Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja Humira monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. 250 avatud jätku-uuringu lõpetanud patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Süstekoha valu

VI ja VII RA ristuuru koondandmetel täheldati statistiliselt olulist erinevust süstekoha valu vahetult pärast annustamist Humira 40 mg/0,8 ml ja Humira 40 mg/0,4 ml kasutamisel (keskmine VAS 3,7 cm *versus* 1,2 cm, skaalal 0...10 cm, $P < 0,001$). See tähendab keskmiselt 84% süstekoha valu vähenemist.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Aktiivse anküloseeriva spondüliidiga 393 patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav, hinnati Humira toimet (40 mg igal teisel nädalal) kahes randomiseeritud, 24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) oli kõikides gruppides 6,3]. 79 (20,1%) patsienti raviti samaaegselt haigust modifitseerivate antireumaatiliste ainetega ja 37 (9,4%) patsienti glükokortikoididega. Pimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul said patsiendid igal teisel nädalal subkutaanselt 40 mg Humira't täiendava 28 nädala jooksul. Isikud ($n=215$, 54,7%), kes ei saavutanud 12., 16. või 20. nädalal ASAS 20, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi nn päästva ravina ja järgnevas topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanud.

315 patsiendiga suurema AS uuringu I tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus Humira'ga 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 uuringus – Uuring I
Nähtude ja sümptomite vähenemine

Vastus	Platseebo N=107	Humira 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 Humira ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.

^a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Nii SF36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (ASQoL) põhjal toimus Humira'ga 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 uuringus II.

Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

Humira 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 Humira avatud raviga.

Uuring nr-axSpA I

Uuringus nr-axSpA I hinnati 185 patsiendil Humira annust 40 mg igal teisel nädalal randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA-ga patsientidel (ravieelselt oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] Humira 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 Humira't igal teisel nädalal kuni

144 täiendava nädala jooksul. 12. nädala tulemused näitasid aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite olulist paranemist Humira'ga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga (vt tabel 13).

Tabel 13
Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I

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

^a Rahvusvaheline spondüloartriidi hindamise ühing (*Assessment in SpondyloArthritis international Society*)

^b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

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

^d keskmine muutus võrreldes ravieelsega

^e n=91 platseebo ja n=87 Humira

^f kõrgtundlik C-reaktiivne valk (mg/l)

^g n=73 platseebo ja n=70 Humira

^h *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 platseebo ja Humira

^j n=82 platseebo ja n=85 Humira

***, **, * statistiliselt oluline, kui $p < 0,001$, $p < 0,01$ ja $p < 0,05$, vastavalt Humira ja platseebo kõigis võrdlustes.

Avatud jätku-uuringus püsis sümptomite ja nähtude paranemine Humira ravi korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs-CRP ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis Humira-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 Humira 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.

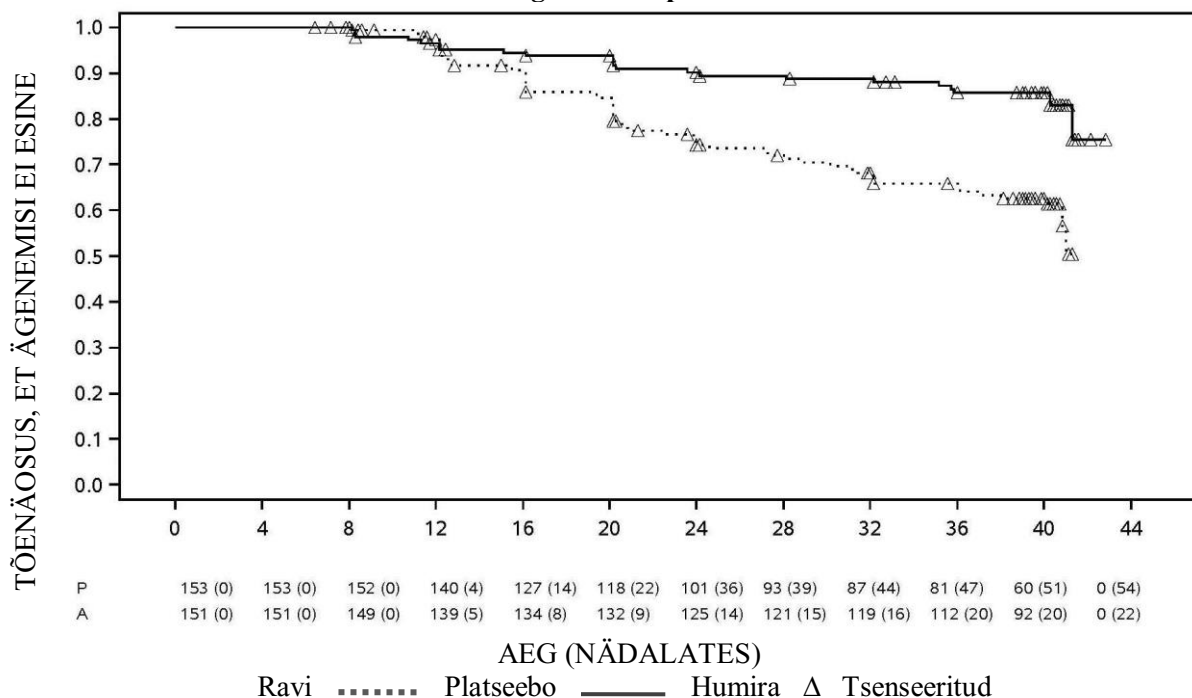
Uuring nr-axSpA II

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg Humira't igal teisel nädalal 28 nädala jooksul. Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valgu) 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 kas jätkuvat ravi 40 mg Humira'ga 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 Humira'ga igal teisel nädalal.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kellel ei olnud tekkinud haiguse ägenemisi uuringu 68. nädalaks. Ägenemisena defineeriti ASDAS $\geq 2,1$ kahel järjestikusel visiidil, mille vahele jäi neli nädalat. Topeltpimeda perioodi kestel ei esinenud haiguse ägenemisi suuremal protsendil Humira 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 = HUMIRA (riskipatsientide arv (ägenemised)).

68-st ägenemisega patsiendist, kes olid määratud ravi ärajätku rühma, läbis 65 patsienti 12-nädalase päästva ravi Humira'ga. Neist 37 patsienti (56,9%) saavutasid taas remissiooni (ASDAS < 1,3) 12 nädalat pärast avatud ravi taasosalustamist.

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

Tabel 14
Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

Topeltpime Ravivastused 68. nädalal	Platseebo N=153	Humira 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 (*Assessments in SpondyloArthritis international Society*)

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

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

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

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

Psoriaatilise artriit

Mõõduka kuni raske aktiivsusega psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati Humira't 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 ainete 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 Humira't igal teisel nädalal.

Tänu väikesele uuritud patsientide arvule puuduvad küllaldased tõendid Humira efektiivsusest anküloseeriva spondüliidi laadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

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

Vastus	PsA uuring I		PsA uuring II	
	Platseebo N=162	Humira N=151	Platseebo N=49	Humira 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 Humira ja platseebo vaheliste võrdluste korral

* $p < 0,05$ kõigi Humira ja platseebo vaheliste võrdluste korral

N/A - ei ole kohaldatav

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

Psoriaatilise artriidi uuringutes hinnati radiograafilisi muutusi. Röntgenülesvõtteid tehti kätest, randmetest ja jalalabadest uuringu alguses (*baseline*) ja 24. nädalal topeltpimedas perioodis, kui patsiente raviti Humira või platseeboga ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid Humira 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).

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

Uuringus osalenutest, keda raviti Humira'ga ning kellel ei ilmnenu radiograafilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani ($n=102$), 84% ei ilmnenu radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul.

Humira'ga 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

Humira efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Humira efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul said patsiendid platseebot või Humira't 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 Humira't 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 Humira't 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), „raske“ (41%) kuni „väga raske“ (6%).

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles Humira ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271 patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg, või algannuse 80 mg Humira't ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Humira 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 algtase tulemus varieerus „kerge“ ($<1\%$), „mõõduka“ (48% katsealustest), „raske“ (46%) ja „väga raske“ (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad, et neid kaasata avatud jätku-uuringusse, kus manustati Humira't 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
Ps uuring I (REVEAL) – efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=398 n (%)	Humira 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, Humira <i>versus</i> platseebo		

Tabel 17
Ps uuring II (CHAMPION) efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 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 Humira <i>versus</i> platseebo			
^b p<0,001 Humira <i>versus</i> metotreksaat			
^c p<0,01 Humira <i>versus</i> platseebo			
^d p<0,05 Humira <i>versus</i> metotreksaat			

Psoriaasi uuringus I 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja rerandomiseeritud platseebo suhtes 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi Humira'ga, 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 rerandomiseerimist 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 Humira-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 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 oli samuti platseeboga võrreldes statistiliselt oluline.

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 Humira 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg Humira't, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud Humira-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). Humira'ga 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	Nädal 16 Platseebokontrolliga		Nädal 26 Platseebokontrolliga		Nädal 52 Avatud
	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Humira 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, Humira vs. platseebo					

Humira'ga ravitud patsientidel ilmnis DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Mädane hidradeniit

Humira-ravi ohutust ja tõhusust hinnati juhuslikustatud topeltpimedates platseebo kontrollgrupiga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga (HS) täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt 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 nooduliga.

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodil A said patsiendid 0-nädalal platseebot või Humira't algannusena 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 rerandomiseeriti perioodil A Humira't saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (Humira 40 mg igal nädalal, Humira 40 mg igal teisel nädalal või

platseebo nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodil B saama Humira't 40 mg igal nädalal.

Uuringus HS-II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodil A said patsiendid 0-nädalal platseebot või Humira't algannusena 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning seal edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. 19,3% patsientidest jätkasid uuringu ajal suukaudset antibiootikumiravi, millega olid alustanud enne uuringut. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodil A Humira't saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (Humira 40 mg igal nädalal, Humira 40 mg igal teisel nädalal või platseebo nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodil A platseebot, määrati ka perioodil B saama platseebot.

Uuringutes HS-I ja HS-II osalenud patsiendid said osaleda jätku-uuringus, milles manustati 40 mg Humira't 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 arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist 11-punktilise väärtusega skaalal algtaseme skooriga 3 või enam.

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk Humira'ga ravitud patsiente HiSCR-i. Uuringus HS-II koges 12. ravinädalal oluliselt suurem hulk patsiente kliiniliselt olulist HS-ga seotud nahavalu vähenemist (vt tabel 19). Humira'ga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

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

	HS I uuring		HS II uuring	
	Platseebo	Humira 40 mg igal nädalal	Platseebo	Humira 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%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira versus platseebo				
^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.				
^b Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0...10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu.				

Humira ravi 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritisega fistulite halvenemise riski oluliselt. Uuringutes HS-I ja HS-II koges esimese 12 ravinädala jooksul Humira 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. ravinädalalani 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 koguskooriga (HS-I uuringus).

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus raviskeemile Humira 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid Humira 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^b 24. ja 36. ravinädalal pärast Humira iganädalase ravi muutmist 12. nädalal

	Platseebo (ravi katkestatud) N=73	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=70	Humira 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 Humira 40 mg igal nädalal.			
^b Patsiendid, kes vastasid uuringukava kriteeriumitele ravivastuse või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravile mitte alluvad.			

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

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

Crohni tõbi

Humira ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500 mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltblinditud 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 Humira't 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 Humira't 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 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 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 toodud 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	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Humira 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 Humira *versus* platseebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabel 22
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(Patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg Humira't igal teisel nädalal	40 mg Humira't igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% Humira't 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 ja 189 patsiendil säilis kliiniline ravitulemus. Kliiniline vastus (CR-100) säilis vastavalt 102 ja 233 patsiendil.

Elukvaliteet

CD uuringus I ja CD uuringus II saadi statistiliselt oluline paranemine haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas Humira 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 platseebo-grupiga.

Haavandiline koliit

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

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile anti kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg Humira't 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või 80 mg Humira't 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 Humira't 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 Humira'ga ravitud patsientide hulgast, kes olid ravivastuse saavutanud 8. nädalaks, säilis 52. nädalal ravitulemus 21/41 (51%).

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 23.

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

	Platseebo	40 mg Humira't igal teisel nädalal
52. nädal	N=246	N=248
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*
Kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1 ; Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$ pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, <i>rectal bleeding subscore</i>] ≥ 1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1; * $p<0,05$ Humira <i>versus</i> platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus ** $p<0,001$ Humira <i>versus</i> 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%, remissioon 29%, limaskestade paranemine 41% 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% (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.

Uveiid

Humira 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 Humira't algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosuppressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 aktiivse uveiidiga patsienti hoolimata ravist kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes 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 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 Humira'le.

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist Humira'ga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes (vt tabel 24). Mõlemad uuringud näitasid Humira 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	Eba- õnnestumine N (%)	Mediaanne aeg ebaõnnestumiseni (kuudes)	HR ^a	HR-i CI 95% ^a	P- väärtus ^b
Aeg ravi ebaõnnestumiseni 6. nädalal või pärast seda uuringus UV I						
Esmase analüüsi (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						
Esmase analüüsi (ITT)						
Platseebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

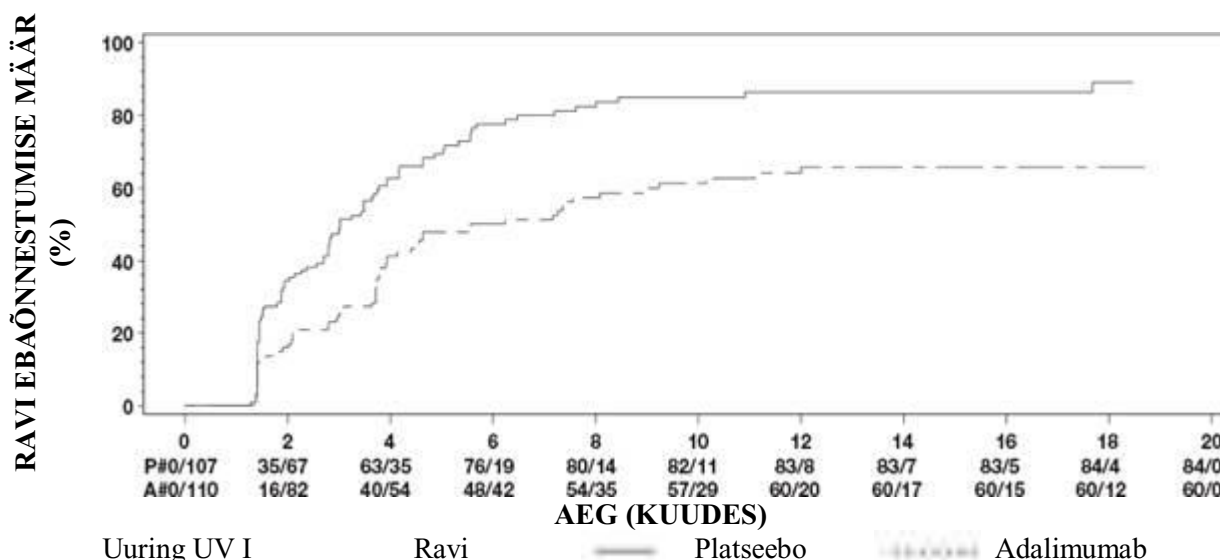
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

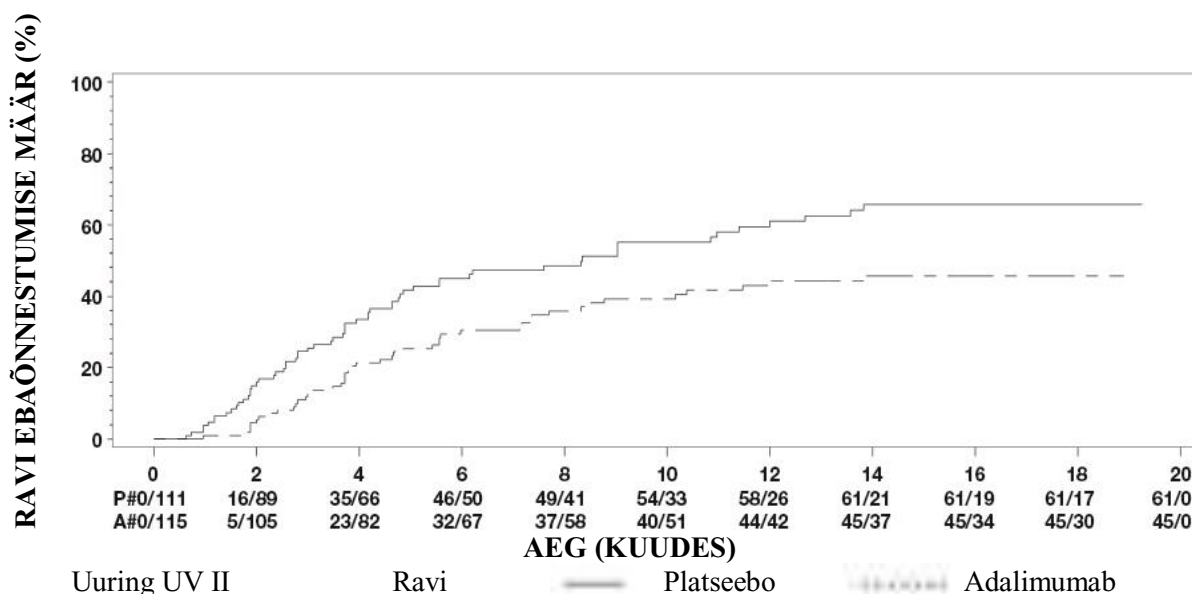
^a HR adalimumabi vs platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^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# = HUMIRA (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 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 korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt Humira 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 Humira kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

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

Reumatoidartriidi uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12-kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesksetes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5% (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,5%-ga (2/370) platseebo

puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%-ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 4- kuni 17-aastastel patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 15,8% (27/171) patsientidest, keda raviti adalimumabiga. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 25,6% (22/86), võrrelduna 5,9%-ga (5/85), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 2 kuni < 4-aastastel või üle 4-aastastel, ent kehakaaluga < 15 kg patsientidel tuvastati adalimumabivastaseid antikehasid 7% (1/15) patsientidest ning see üks patsient sai kaasnevalt metotreksaati.

Entesiidiga seotud artriidiga patsientidel identifitseeriti adalimumabivastaseid antikehasid 10,9% (5/46) adalimumabiga ravi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud lisaks metotreksaati, oli esinemus 13,6% (3/22), võrreldes 8,3%-ga (2/24), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 10% (38/376) adalimumabi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 13,5% (24/178), võrreldes 7%-ga (14/198), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 8,3% (17/204) adalimumabi saanud patsientidest. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 8,6% (16/185), võrreldes 5,3%-ga (1/19), kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel leiti adalimumabivastaseid antikehi 8/152 (5,3%) pidevalt adalimumabiga ravitud patsiendil.

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

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

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

Psoriaasiga lastel leiti adalimumabivastaseid antikehasid 5 adalimumabi annusega 0,8 mg/kg monoravi saanud inimesel 38-st (13%).

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

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

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

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

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

Humira 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

Humira ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus 171 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 uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg Humira't igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 25.

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

Vanusegrupp	Patsientide hulk algpunktis n (%)	Väikseim, keskmine 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 randomiseeritavaks topeltpimedasse faasi (DB) ning said, kas Humira't 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-ta	
Faas				
OL LI 16 nädalat				
Laste ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime 32 nädalat	Humira/MTX (N = 38)	Platseebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Platseebo (N = 28)
Haiguse ägenemine 32 nädala lõpuks ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Keskmine haiguse ägenemise aeg	> 32 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 hulgest, 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 Humira't 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 Humira ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult Humira-raviga. Neid tulemusi arvestades soovitatakse Humira't kasutada kombinatsioonis MTX-ga ja monoteerapiiana patsientidel, kellel MTX kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2)

pJIA II

Humira ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32 mõõduka kuni raske aktiivsusega poliartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati Humira't 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, väike osa patsientidest kasutas kortikosteroide või MSPVA-sid.

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3% / 61,3% / 38,7% ja 83,3% / 73,3% / 36,7%. 24. nädalal ravile allunud (Laste ACR30) patsientidest ($n=27$ patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said Humira't kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Humira 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 Humira 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 Humira't igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetud, mille põhjuseks ei olnud liigesedeformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Humira 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 uuringus jätkanud Humira rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teistest tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

Humira ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-1 vähemalt 4-aastaselt lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Psoriasis Global Assessment*, psoriaasi üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapiindala) 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 Humira't annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 40 mg), 0,4 mg/kg igal teisel nädalal (kuni 20 mg), või metotreksaati 0,1...0,4 mg/kg üks kord nädalas (kuni 25 mg). 16. nädalal oli positiivne ravivastus (nt PASI 75) sagedam nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg Humira rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 27. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	MTX ^a N=37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg versus MTX ^c P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa, HS) noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Humira't uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltperioodis kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192 lapsel vanuses 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI*) tulemus > 30. Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroidile ja/või immunomodulaatorile). 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 ning vastavalt 80 mg ja 40 mg uuritavatel kehamassiga < 40 kg.

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

Tabel 28
Säilitusskeem

Patsiendi kehamass	Madal annus	Standardannus
< 40 kg	10 mg igal teisel nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	20 mg igal teisel nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 29 Laste CD uuring PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus			
	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal N=93	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal N=95	p-väärtus*
26. nädal			
Kliiniline paranemine	38,7%	28,4%	0,075
Kliiniline ravivastus	59,1%	48,4%	0,073
52. nädal			
Kliiniline paranemine	33,3%	23,2%	0,100
Kliiniline ravivastus	41,9%	28,4%	0,038
* p-väärtus võrdluses standardannus <i>versus</i> 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-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* 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 ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

Haavandiline koliit lastel

Humira 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 talumatust. 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 Humira 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 Humira'ga 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 Humira 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 Humira topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 31.

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

	Humira^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Humira^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Humira 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 induksiooniannus. Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal 1. märkus: mõlemad induksioonirühmad 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 paranemist (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 Humira't toetelpimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses (tabel 32).

Tabel 32. Efektiivsustulemused 52. nädalal

	Humira^a Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Humira^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 Humira 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^b Humira 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	
	Humira^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Humira^{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	
	Humira^d Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Humira^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 Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Humira 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. Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Humira 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Humira 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.		

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

Elukvaliteet

Humira'ga 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

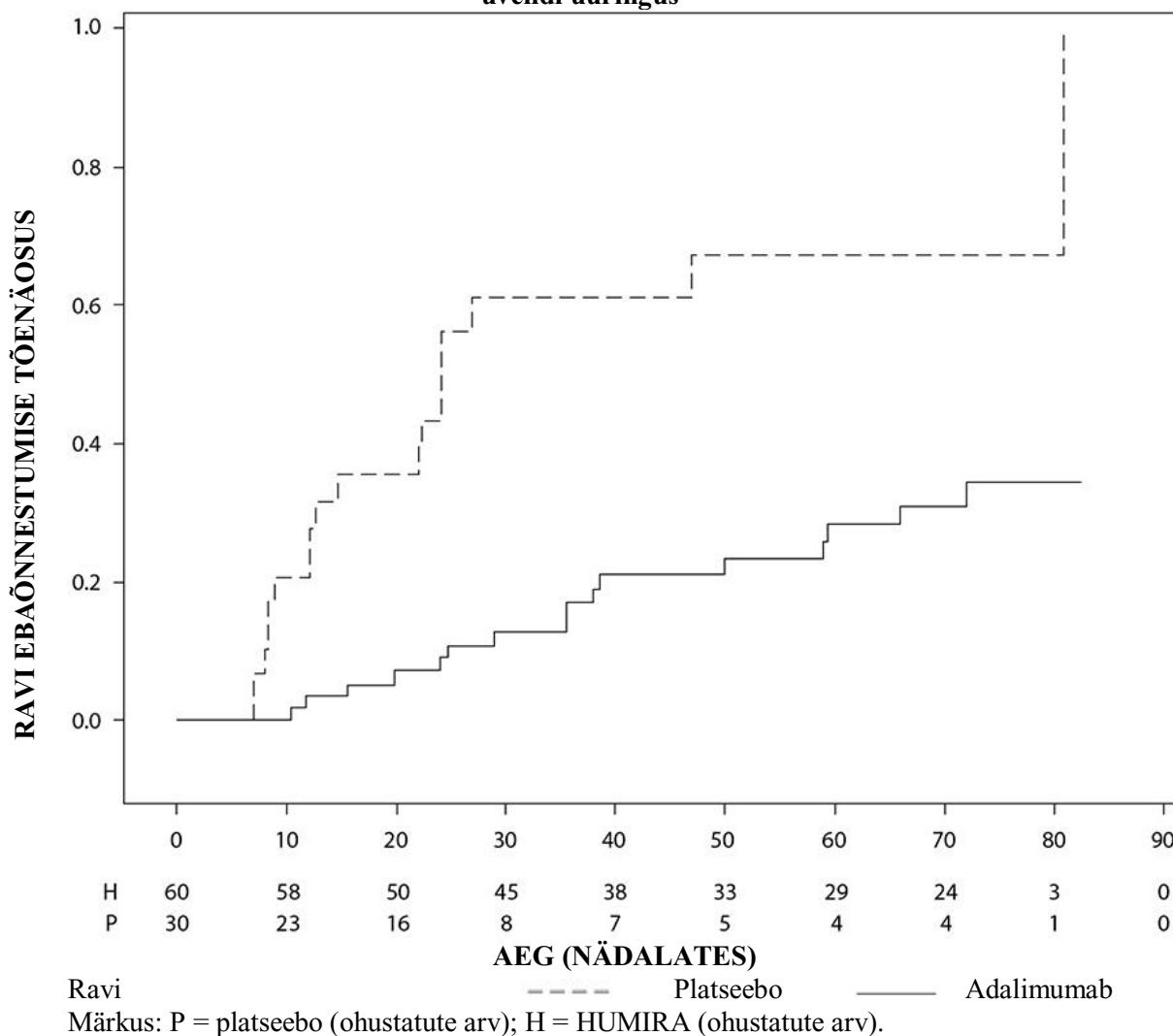
Humira efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati 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 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



5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal 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.

Pärast 24 mg/m² (maksimaalselt 40 mg) nahaalust manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse reumatoidartriidiga patsientidele (JIA) vanuses 4 kuni 17 aastat oli keskmine läbiv (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48 nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) 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 ± 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 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 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsientidele oli keskmine (± SD) madalaim tasakaalukontsentratsioon 68. nädalal 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsioon 5 µg/ml adalimumab monoterapia 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 (± SD) minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 7,4 ± 5,8 µg/ml (CV 79%).

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati Humira 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. Soovitav 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 Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg Humira't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Humira't 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 Humira't igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktiooniannus 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 ($\pm$ SD) minimaalne tase seerumis oli 15,7 $\pm$ 6,6 µg/ml patsientidel kehamassiga $\geq$ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6 $\pm$ 6,1 µg/ml patsientidel kehamassiga $<$ 40 kg (80/40 mg).

Uuritavatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne 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 Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Humira't 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 Humira't 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 $\geq$ 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 PedACR 50 ravivastuse puhul. Adalimumabi näiv plasmakontsentratsioon, mille juures saavutati pool võimalikust maksimaalsest PedACR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 µg/ml (95% CI: 1...6 µg/ml).

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

Eliminatsioon

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

Maksa- või neerukahjustus

Humira't ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Embrüo-loote arengutoksilisus/perinataalse arengu uuring on teostatud makaakidel, kellele manustati 0, 30 ja 100 mg/kg (9...17 makaaki grupis) ning ei ilmnenud adalimumabist tingitud kahjulikku toimet loodetele. Adalimumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid ega reproduktsiooni- 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

Mannitool
Polüsorbaat 80
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 eeltäidetud süstal või pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Humira eeltäidetud süstalt või pensüstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Süstalt või pensüstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Humira 40 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (bromobutüülkummist) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

- 1 eeltäidetud süstal (0,4 ml steriilset lahust) koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 2 eeltäidetud süstalt (0,4 ml steriilset lahust), iga süstal koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 4 eeltäidetud süstalt (0,4 ml steriilset lahust), iga süstal koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 6 eeltäidetud süstalt (0,4 ml steriilset lahust), iga süstal koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis

Humira 40 mg süstelahus üheannuselises pensüstlis, mis sisaldab eeltäidetud süstalt, mida patsient saab ise kasutada. Pensüstlis olev süstal on tehtud I tüüpi klaasist ning sellel on kolvistopper (bromobutüülkummist) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

- 1 pensüstel (0,4 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 2 pensüstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 4 pensüstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.
- 6 pensüstlit (0,4 ml steriilset lahust), iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.09.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.09.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

0,8 ml üheannuseline eeltäidetud süstal sisaldab 80 mg adalimumabi.

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis

0,8 ml üheannuseline pensüstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaat 80 igas 80 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Humira 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.

Humira't võib monoteraapiana kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui metotreksaatravi jätkamine on sobimatu.

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

Psoriaas

Humira on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas ja kellel on näidustatud süsteemne ravi.

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

Humira on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, 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

Humira 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

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

Uveiit lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Reumatoidartriit

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

Humira-ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVR-ide) 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 Humira'le 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.

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

Psoriaas

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal, alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist. Säilitusannuse manustamiseks on saadaval Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas ja/või pensüstlis.

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

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus 40 mg Humira'le 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.

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

Mädane hidradeniit

Täiskasvanud hidradeniidiga patsientidele on soovituslik Humira annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna kahe 80 mg süstena ühel päeval või ühe 80 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval. Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. Humira ravi ajal võib jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks Humira ravi ajal igapäevaselt paikset antiseptikumi HS lööbe puhastamiseks.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata Humira 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).

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

Crohni tõbi

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

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

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilise praktika juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

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

Haavandiline koliit

Soovitatav annustamisskeem Humira ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanutel patsientidel on 160 mg 0-nädalal (manustatuna kahe 80 mg süstena ühel päeval või ühe 80 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal. Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilise praktika juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust 40 mg-ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

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

Uveiid

Humira soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Säilitusannuse manustamiseks on saadaval Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas ja/või pensüstlis. Ainult Humira-ravi alustamise kogemus on vähe. Humira-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 Humira-ravi alustamist.

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Humira't ei ole nendel patsientidel uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Naastuline psoriaas lastel

Humira ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 4 kuni 17 aastat naastulise psoriaasi ravis on tõestatud. Humira soovitatav annus on kuni maksimaalselt 40 mg annuse kohta.

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

HS-iga noorukitel ei ole Humira'ga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Nendele patsientidele ette nähtud Humira annus on määratud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

Humira soovitatav annus on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast subkutaanse süstena.

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

Humira-ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Humira-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 Humira't vajaduse korral uuesti kasutada.

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

Humira'l puudub asjakohane kasutus alla 12-aastastel lastel antud näidustusel.

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

Crohni tõbi lastel

Soovitav Humira annus Crohni tõvega patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 1). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 1. Humira annus Crohni tõvega patsientidel

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.

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

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

Haavandiline koliit lastel

Soovitav Humira annus haavandilise koliidiga patsientidele vanuses 6 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 2). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 2. Humira annus haavandilise koliidiga lastel

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

* Lapsed, kes saavad Humira 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.

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

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

Uveiid lastel

Soovitav Humira annus uveiidiga vähemalt 2-aastastele lastele põhineb kehakaalul (tabel 3). Humira't manustatakse subkutaanse süstena.

Laste uveiidi puhul puudub kogemus Humira-raviga ilma samaaegse metotreksaatravita.

Tabel 3. Humira annus uveiidiga lastel

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

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

Humira'l 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).

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

Manustamisviis

Humira't manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Humira on saadaval ka teiste tugevuste ja ravimvormidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu 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

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, dokumenteerige täpselt manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

TNF-antagoniste võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast Humira-ravi ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Kuna

adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

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

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

Tõsised infektsioonid

Humira't 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 pneumotsütiit.

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

Tuberkuloos

Humira't saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktivatsioonist ja uutest tuberkuloosi juhtudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

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

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

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Humira'ga 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 Humira'ga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktivatsiooni juhte. Mõnedel patsientidel, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on Humira-ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

Humira't 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 Humira manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud TNF-antagoniste, sh Humira't saavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on olnud letaalse lõppega. Patsiente tuleb enne Humira-ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi infektsiooni uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Humira-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 HBV reaktiveerub, tuleb Humira-ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes esines Humira kasutamisega seotud tõsiseid allergilisi reaktsioone harva. Humira'ga seotud kergemaid allergilisi reaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes aeg-ajalt. Humira manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Humira manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus Humira't 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 kontrollpatsientidega. 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. Humira'ga koos 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 Humira samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Humira'ga (vt lõik 4.8).

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

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

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimab-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 kasvaja tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Hetkel ei ole teada, kas adalimumabiga ravi 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 juhiste.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeenia, sh aplastilise aneemia, juhtudest. Humira'ga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeenia, leukopeenia). Kõikidel Humira't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatele viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Humira-ravi lõpetamist tuleks 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 Humira't.

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

Patsientidele, kes kasutavad Humira't, 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 Humira't saavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Humira't kasutama ettevaatusega. Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral on Humira vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Humira-ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevadsümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-antagonisti, etanersepti, samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes raskekujulisi infektsioone; täiendavat kliinilist kasu võrreldes etanersepti eraldi manustamisega ei ilmnenu. Etanersepti 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 koostoimete 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 Humira'ga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Humira-ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Kogemus käimasoleva artroplastikaga Humira't 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 Humira ei halvenda ega põhjusta striktuure.

Eakad

Humira'ga 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

See ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaat 80 igas 80 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud Humira kasutamist nii monoterapiiana kui koos metotreksaadiga. Kui Humira't kasutati koos metotreksaadiga, oli antikehade teke väiksem võrreldes Humira monoterapiiaga. Humira manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Humira't 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 AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidi patsiente. Kontrolliga kesksed uuringud hõlmasid 6089 Humira't ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% Humira 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.

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

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 4 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 toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 4 Kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja <i>herpes zoster</i>), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas <i>herpes simplex</i> , suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põelonefriit), seeninfektsioonid liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja <i>mycobacterium avium complex</i> infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid, divertikuliit ¹⁾
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalarakuline vähk ja lamerakk-kartsinoom), healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ , Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenia ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia

	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide taseme tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusihaappe 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
	Harv	Hulgiskleroos demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia

	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameiseiskus
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⁾
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⁾ autoimmuunhepatiit 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⁾ , sügelus
	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⁾
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihas-skeleti 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	Ereksioonihäired
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	Halvenenud kuulmine
---	------	---------------------

* lisainformatsioon on toodud 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-i ravi Humira'ga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva Humira ohutusprofiiliga.

Uveiit

Patsientide puhul, kes said uveiidi ravi Humira'ga igal teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses Humira 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% Humira-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 Humira 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 Humira-ravi pärast infektsiooni taandumist.

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

Kontrolliga ja avatud Humira-uuringutes täiskasvanutel ja lastel on olnud teateid rasketest infektsioonidest (sh harva fataalsed infektsioonid): tuberkuloosijuhud (sh miliaarsed ja ekstrapulmonaalsed lokatsioonid) ja invasiivsed oportunistlikud infektsioonid (nt dissemineerunud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos, blastomükoos, koktsidioidmükoos, 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 Humira uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsiendiaasta käigus Humira uuringutes Crohni tõvega lastel. Kroonilise naastulise psoriaasiga lastel läbi viidud Humira uuringus ei esinenud 77 lapsel 80,0 patsiendiaasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus Humira uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel.

Humira uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloolumulisi kasvaja 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Humira 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 pahaloolumulisi kasvaja (v.a lümfoom või mittemelanoomne nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsiendiaasta kohta 5291 Humira't saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (ravi mediaanne kestus oli Humira't saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't saanud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakk-kartsinoomide esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta Humira't 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 kestuse mediaan on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloolumuliste kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel põhinevate turuletulekujärgsete kogemuste (jaanuarist 2003 detsembrini 2010) põhjal on spontaanselt teatatud pahaloolumuliste kasvaja esinemissagedus ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete 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% Humira't saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 344 patsiendist, keda raviti Humira'ga kõigist reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnisid esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

Humira 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 tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% Humira-ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati metotreksaati. Humira III faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2- kuni alla 4-aastastel patsientidel ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Humira III faasi kontrolliga uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% Humira'ga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

Humira 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 tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosupressante.

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

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

Humira 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 tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3%-l Humira'ga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

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

Humira 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 Humira ja asatiopriini/6-merkaptopuriini kombinatsiooni korral pahaloolumuliste ja raskete infektsioonsete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult Humira kasutamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: $IC_{50} = 0,1...0,2$ nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

CRV taseme kiiret langust pärast Humira-ravi 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 α taseme märkimisväärt langust. Soole limaskesta endoskoopiline uuring on näidanud limaskesta paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on Humira't uuritud enam kui 3000 patsiendil. Humira efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltblindas hästikontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud. Süstekoha valu Humira 40 mg/0,4 ml kasutamisel hinnati kahes randomiseeritud aktiivse kontrolliga ühepoolsetelt pimendatud kahe perioodiga ristuuris.

RA uuringus I osales 271 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, 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 Humira't või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg Humira't, 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 ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta 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 Humira't igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg Humira't igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud disainiga lisafaasi, kus manustati 40 mg Humira't/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 eluaasta. 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 Humira't 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 Humira (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, Humira monoteeraapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoteeraapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus Humira't manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA uuringutes VI ja VII hinnati mõlemas uuringus 60 patsienti vanuses ≥ 18 eluaastat, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit. Uuringus osalenud patsiendid kasutasid sel ajal Humira 40 mg/0,8 ml ning hindasid oma keskmist süstekoha valu vähemalt 3 cm-ga 0...10 cm VAS skaalal või ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning alustasid ravi Humira 40 mg/0,8 ml-ga. Patsiendid randomiseeriti, nii et nad said ühekordselt kas Humira 40 mg/0,8 ml või Humira 40 mg/0,4 ml annuse, millele järgnes ühekordne süste teise preparaadiga järgmisel annustamiskorral.

RA uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringus III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu vahetult pärast süstet, mõõdetuna 0...10 cm VAS skaalal.

ACR vastus

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

Tabel 5
ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes
(patsientide protsent)

Vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	Platseebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c n=63	Platseebo n=110	Humira ^b n=113	Platseebo/ MTX ^c n=200	Humira ^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 Humira manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

****p < 0,01, Humira versus platseebo**

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

RA uuringu III avatud jätku-uuringus säilitas enamus ACR vastusega patsientidest ravivastuse ravi jätkamisel kuni 10 aasta jooksul. 114 patsienti 207-st, kes olid randomiseeritud saama 40 mg Humira't igal teisel nädalal, jätkasid annusega 40 mg Humira't 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira'ga 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 Humira ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapia ja Humira monoterapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 6).

Tabel 6
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

Vastus	MTX n=257	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. b. p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapia ja Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi. c. p-väärtus on leitud pärast Humira 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 Humira't annuses 40 mg igal teisel nädalal, jätkasid 170 patsienti ravi Humira'ga 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 Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes said monoterapiat metotreksaadi ning 23,4% patsientidest, kes said Humira monoterapiat. Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja Humira 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 Humira monoterapiat või Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi Humira'ga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

RA uuringus III, kus Humira'ga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati struktuurilist liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp Koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja tema komponentides, erosiivsuse astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Humira/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 7).

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 Humira'ga 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 Humira'ga 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 7
Keskmesed radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- Humira/MTX (95% usaldusvahemik ^b)	p-väärtus
Sharp Koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiivsuse aste	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d skoor	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotrektsaat

^b95% metotrektsaadi ja Humira tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb *rank* analüüsil

^dliigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati strukturealset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharp Koguskooris (vt tabel 8).

Tabel 8
Keskmesed radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldusvahemik)	Humira n=274 (95% usaldusvahemik)	Humira/MTX n=268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^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
Erosiivsuse aste	3,7 (2,7...4,7)	1,7 (1,0...2,4)	0,8 (0,4...1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN 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 metotrektsaadi monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^b p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

^c p-väärtus on leitud pärast Humira monoterapiat ja metotrektsaadi 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 ≤ 0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem Humira/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 Humira 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 metotrektsaadi monoterapiat, Humira monoterapiat ja Humira/metotrektsaadi kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas originaalses, 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 Humira 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 Humira 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 püsis enamusel 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 ($p < 0,001$) Humira/metotreksaadi kombinatsioonravi korral, võrrelduna metotreksaadi monoterapiaga ja Humira monoterapiaga. Mõlemal juhul mõõdeti vastavaid näitajaid 52. nädalal ning need säilisid 104. nädalani. 250 avatud jätku-uuringu lõpetanud patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Süstekoha valu

VI ja VII RA ristuuringu koondandmetel täheldati statistiliselt olulist erinevust süstekoha valu vahetult pärast annustamist Humira 40 mg/0,8 ml ja Humira 40 mg/0,4 ml kasutamisel (keskmine VAS 3,7 cm *versus* 1,2 cm, skaalal 0...10 cm, $P < 0,001$). See tähendab keskmiselt 84%-list süstekoha valu vähenemist.

Psoriaas

Humira efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Humira efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

Psoriaasi uuring I (REVEAL) hindas 1212 patsienti kolme ravitsükli ajal. Tsükli A jooksul said patsiendid platseebot või Humira't algnnuses 80 mg, järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, alustades algnnusele 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 ravitsükklisse B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg Humira't igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada $\geq$ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsükklis A, randomiseeriti uuesti tsükklis C ning said 40 mg Humira't või platseebot igal teisel nädalal, veel 19 nädala jooksul. Kõiki ravigruppe läbivalt keskmine PASI algtase oli 18,9 ja arsti üldhinnang (*Physician's Global Assessment*, PGA) algtase tulemus varieerus "mõõdukast" (53% katsealustest) "raskeni" (41%) ja "väga raskeni" (6%).

Psoriaasi uuring II (CHAMPION) võrdles Humira ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algnnuse ja siit edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algnnuse 80 mg Humira't ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algnnuse manustamist) 16 nädala jooksul. Humira 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 algtase tulemus varieerus "kerget" (<1%) "mõõdukani" (48%) "raskeni" (46%) ja "väga raskeni" (6%).

Psoriaasiuuringute II ja III faasis osalenud patsiendid olid sobivad, et kaasata avatud jätku-uuringusse, kus manustati Humira't vähemalt 108 lisanädala jooksul.

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

Tabel 9
Ps uuring I (REVEAL) – Efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=398 n (%)	Humira 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, Humira <i>versus</i> platseebo		

Tabel 10
Ps uuring II (CHAMPION) Efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 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 Humira <i>versus</i> platseebo			
^b p<0,001 Humira <i>versus</i> metotreksaat			
^c p<0,01 Humira <i>versus</i> platseebo			
^d p<0,05 Humira <i>versus</i> metotreksaat			

Psoriaasi uuringus I kogesid “piisava ravivastuse kadumist” (PASI tulemus 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) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes randomiseeriti uuesti platseeborühma 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi Humira'ga, p<0,001. Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja kes seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

233 patsienti ravivastusega PASI 75 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus pidevat Humira-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 või patsiente, kelle annus suurenes, käsitleti kui ravile mittevastanud, olid PASI 75 ja PGA tulemused „puhas” ja „minimaalne” nendel patsientidel peale avatud jätku-uuringu 108 lisanädalat (kokku 160 nädalat) vastavalt 69,6% ja 55,7%.

Avatud jätku-uuringus osales 347 stabiilse vastusega patsienti ravikatkestuse ja uuesti alustamise hindamises. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid naasesid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas” või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud ravivabal perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kelle ravi alustati uuesti, saavutasid PGA tulemuse „puhas” või „minimaalne” pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata sellest, kas neil ravivabal perioodil esines haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8%

(95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud ravivabal perioodil). Kordusravi ajal täheldati mitte-ravi eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

Võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX'ga (uuring II) täheldati ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) olulist paranemist 16. nädalal. Uuringus I olid ka füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste SF-36's 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 Humira 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 Humira't 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 Humira't 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 Humira efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg Humira't, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud Humira-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 11). Demonstreeriti Humira-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 11
Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Nädal 16 Platseebokontrolliga		Nädal 26 Platseebokontrolliga		Nädal 52 Avatud
	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Humira 40 mg igal teisel nädalal N=109	Humira 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, Humira vs. platseebo					

Humira'ga ravitud patsientidel ilmnis DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Mädane hidradeniit

Humira-ravi ohutust ja tõhusust 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 nooduliga.

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal platseebot või Humira't 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 juhuslikustati perioodis A Humira't saanud patsiendid perioodi B ühte kolmest ravigrupist (Humira 40 mg igal nädalal, Humira 40 mg igal teisel nädalal või platseebo, nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodi B saama Humira't 40 mg igal nädalal.

Uuringus HS-II (PIONEER II) hinnati 326 patsienti 2 raviperioodi jooksul. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal platseebot või Humira't algannusena 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 juhuslikustati perioodis A Humira't saanud patsiendid perioodi B ühte kolmest ravigrupist (Humira 40 mg igal nädalal, Humira 40 mg igal teisel nädalal või platseebo, nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodi B saama platseebot.

Uuringutes HS-I ja HS-II osalenud patsiendid said osaleda avatud jätku-uuringus, milles manustati 40 mg Humira't igal nädalal. Keskmine ekspositsioon kogu adalimumabi populatsioonis oli 762 päeva. Kõigis kolmes uuringus kasutasid patsiendid igapäevaselt paikset antiseptilist ainet.

Kliiniline ravivastus

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside ja eritisega fistulite suurenemise vältimist hinnati HS kliinilise ravivastuse mõõdiku (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, ilma abstsesside arvu ning eritisega fistulite arvu suurenemiseta võrreldes algtasemega). HS-ga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist alg skooriga 3 või enam 11-punktilisel skaalal.

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

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

	HS I uuring		HS II uuring	
	Platseebo	Humira 40 mg igal nädalal	Platseebo	Humira 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%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira versus platseebo				
^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.				
^b Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3 , põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0 – 10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu.				

Humira ravi 40 mg igal nädalal vähendas abstsesside ning eritisega fistulite halvenemise riski oluliselt. Patsientide osakaal, kellel abstsesside ja eritisega fistulite seisund uuringutes HS-I ja HS-II esimesel 12 ravinädalal halvenes, oli platseebo grupis ligikaudu kaks korda suurem kui Humira grupis (abstsessid vastavalt 23,0% vs 11,4% ja eritisega fistulid vastavalt 30,0% vs 13,9%).

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

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

Tabel 13: Patsientide hulk^a, kes saavutasid HiSCR^b 24. ja 36. ravinädalal pärast Humira iganädalase ravi muutmist 12. nädalal

	Platseebo (ravi katkestatud) N = 73	Humira 40 mg igal teisel nädalal N = 70	Humira 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 Humira 40 mg igal nädalal.			
^b Patsiendid, kes vastasid uuringukava kriteeriumitele ravivastuse või seisundi paranemise puudumise kohta, pidid uuringu katkestama ning läksid arvesse kui ravile mitte alluvad.			

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

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS-I ja HS-II Humira ravi 12. nädalal katkestati, taastus HiSCR määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast Humira-ravi taasallustamist annusega 40 mg igal nädalal (56,0%).

Crohni tõbi

Humira 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 topeltblindides 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 Humira't 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 Humira't 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 avatud ravina 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 ravivastuse määrad on toodud tabelis 14.

Tabel 14
Kliinilise paranemise ja ravivastuse induktsioon
(Patsientide protsent)

	CD uuring I: Infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N=74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Humira 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 Humira *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 esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 15
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(Patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg Humira't igal teisel nädalal	40 mg Humira't igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel ≥90 päeva ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Nendest, kes saavad ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% Humira't saavat patsienti 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, 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 võrreldes platseeboga haigus-spetsiifilise põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ*) kogusummas 4. nädalal patsientidel, kellele manustati juhuslikkuse alusel kas Humira 80/40 mg või 160/80 mg. Sama tulemus saadi ka 26. ja 56. nädalal CD uuringus III, kui adalimumabiga ravi saanud gruppi võrreldi platseebo-grupiga.

Haavandiline koliit

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

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile anti kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg Humira't 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või 80 mg Humira't 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 ilma alamskooriga < 1) hinnati 8. nädalal.

Uuringus UC-II manustati 248 patsiendile 160 mg Humira't 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 Humira 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 Humira'ga ravitud patsientide hulgast, kes olid ravivastuse saavutanud 8. nädalaks, säilis 52. nädalal ravitulemus 21/41 (51%).

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 16.

Tabel 16
Ravivastus, kliiniline paranemine ja limaskesta paranemine uuringus UC-II
(Patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg Humira't igal teisel nädalal
52. nädal	N=246	N=248
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

Kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1 ;
 Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$ pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥ 1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1;
^{*} $p < 0,05$ Humira *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus
^{**} $p < 0,001$ Humira *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.

Uveiid

Humira 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 Humira't algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosupressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiid 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 järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist Humira'ga ravitud patsientidel võrreldes platseebo saanud patsientidega (vt tabel 17). Mõlemad uuringud näitasid Humira varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 1).

Tabel 17
Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

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

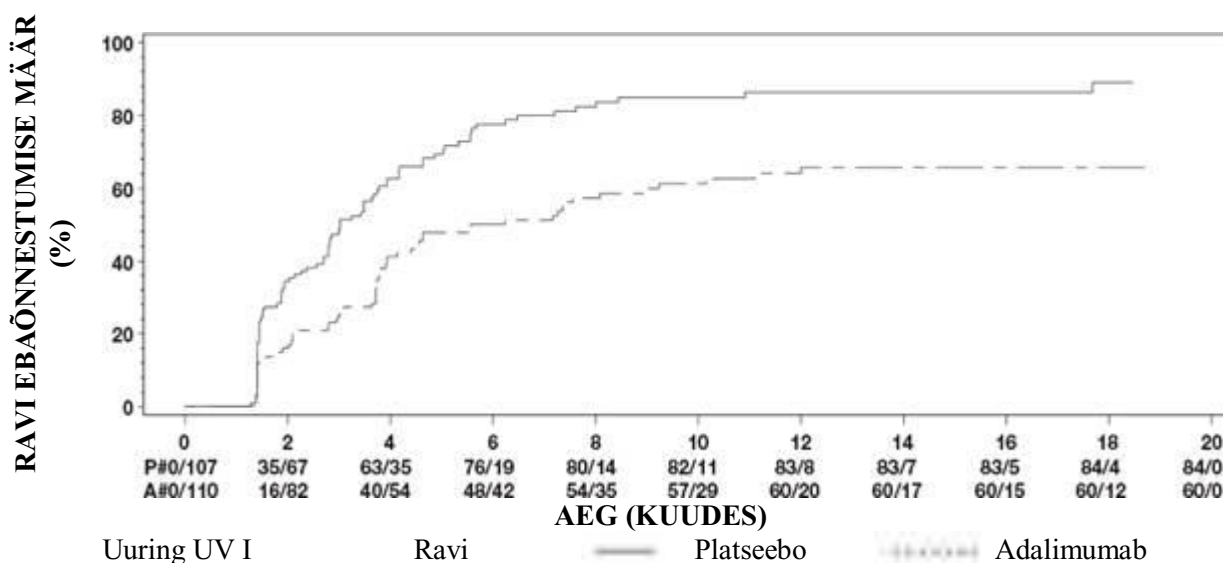
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

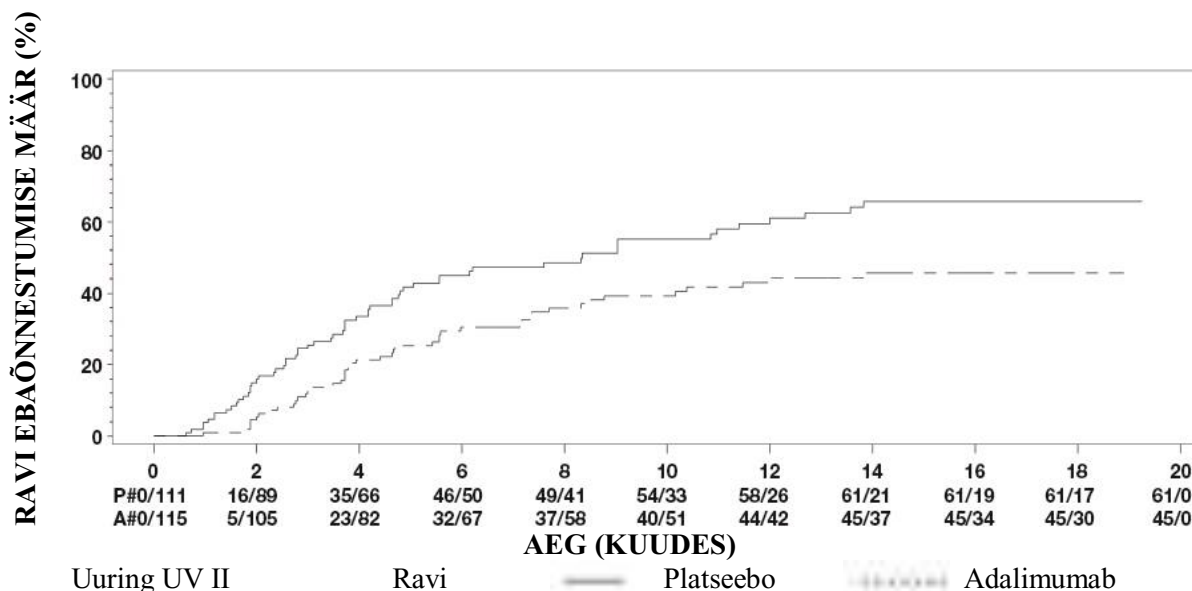
^d HR adalimumabi vs platseebo puhul võrdeliste riskide regressiooni põhjal, kus ravi oli teguriks.

^e 2-poolne P-väärtus logaritmilisest astaktestist.

^f 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# = HUMIRA (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 3647-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 korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt Humira 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 Humira kasuks värvinägemise osas uuringus UV I ning värvinägemise, perifeerse nägemise ja lähinägevuse osas uuringus UV II.

Immunogeensus

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

Reumatoidartriidi uuringutes I, II ja III osalenud patsiente uuriti 6...12-kuulise perioodi jooksul mitmel ajahetkel adalimumabivastaste antikehade suhtes. Kesksetes uuringutes leiti adalimumabivastaseid antikehi 5,5% (58/1053) adalimumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,5%-ga (2/370) platseebo

puhul. Patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, oli esinemissagedus 12,4%, võrreldes 0,6%-ga, kui adalimumabi kasutati lisaks metotreksaadile.

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

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

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

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

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

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

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

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

Lapsed

Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa, HS) noorukitel

HS-iga noorukitel ei ole Humira'ga 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 lastel sarnaste või sagedamini manustatavate annuste puhul (vt lõik 5.2).

Crohni tõbi lastel

Humira't uuriti mitmekeskses 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-l lapsel vanuses 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* – PCDAI) tulemus > 30 . Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroidile ja/või immunomodulaatorile). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

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

Tabel 18 Säilitusravi skeem		
Patsiendi kehamass	Madal annus	Standarddannus
< 40 kg	10 mg igal teisel nädalal	20 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	20 mg igal teisel nädalal	40 mg igal teisel nädalal

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 19 Laste CD uuring PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus			
	Standarddannus 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 standarddannus <i>versus</i> madal annus.			

Tabel 20 Laste CD uuring Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine			
	Standarddannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal 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 standarddannus *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

Humira 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 Humira 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 Humira'ga 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 Humira 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.

Efektiivsustulemused

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 Humira topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 21.

Tabel 21. Kliiniline paranemine PMS-i järgi 8. nädalal

	Humira^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Humira^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Humira 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 induksiooniannus. Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal 1. märkus: mõlemad induksioonirühmad 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 paranemist (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 Humira't toetelpimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses (tabel 22).

Tabel 22. Efektiivsustulemused 52. nädalal

	Humira^a Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Humira^b Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PMS-ravile reageeritudel 8. nädalal	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageeritudel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Limaskesta paranemine PMS-ravile reageeritudel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageeritudel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageeritudel 8. nädalal ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Humira 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^b Humira 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 (PUCAI) järgi (määratletud kui PUCAI vähenemine algväärtusest ≥ 20 punkti) ja kliiniline paranemine PUCAI järgi (määratletud kui PUCAI < 10) 8. ja 52. nädalal (tabel 23).

Tabel 23. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

	8. nädal	
	Humira^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Humira^{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	
	Humira^d Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Humira^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 Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Humira 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. Humira 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Humira 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Humira 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.		

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

Elukvaliteet

Humira'ga 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) igal nädalal säilitusannusega patsientidel.

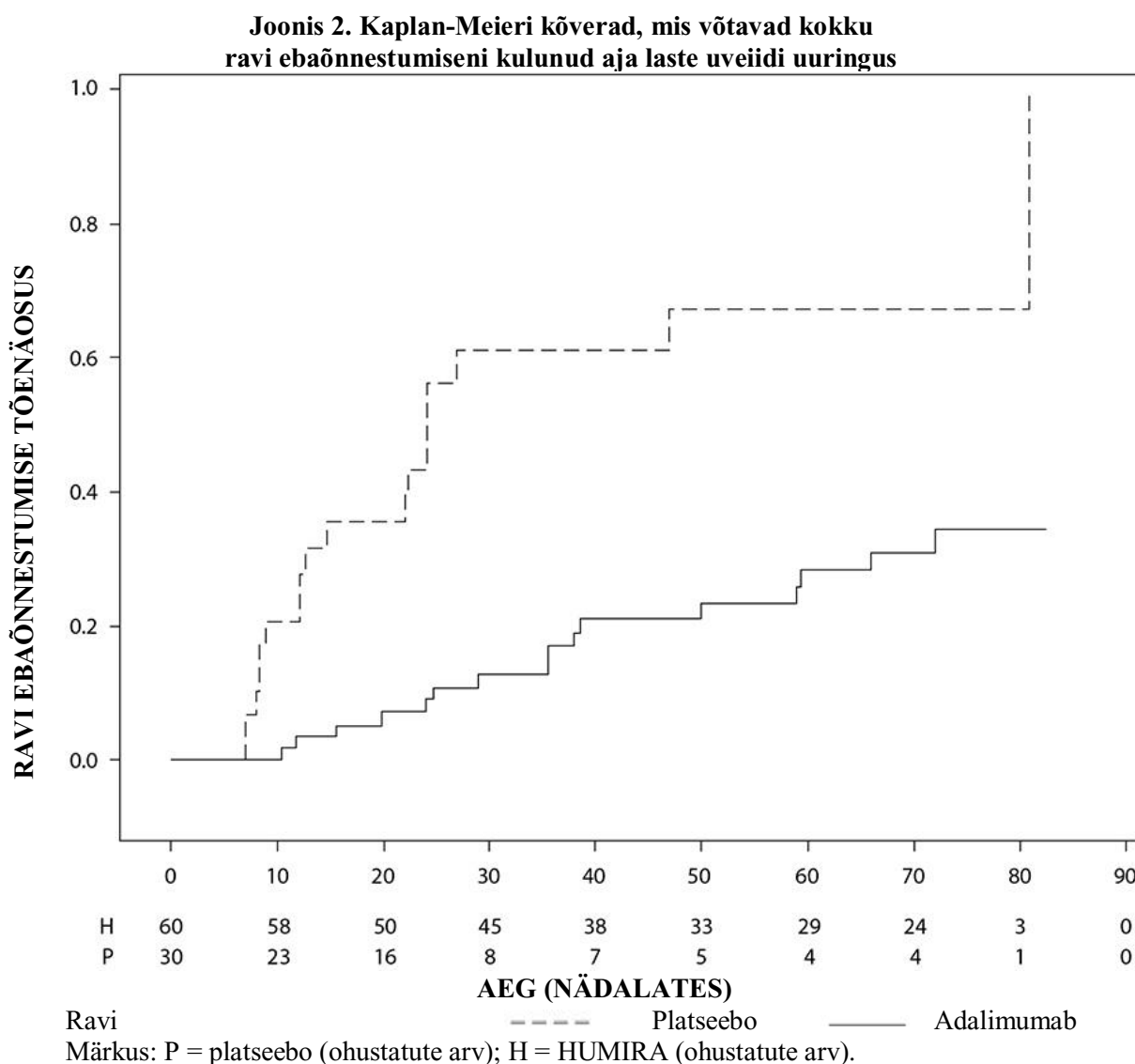
Uveiid lastel

Humira 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 platseebo 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])



5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (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 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 keskmine madalaim tasakaaluseisundi kontsentratsioon adalimumabi monoterapias ajal 5 µg/ml, kui 40 mg manustati igal teisel nädalal.

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

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks HS-iga noorukitel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Soovitav 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 Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg Humira't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Humira't 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml. Keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg Humira't igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehamassist (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi gruppidesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehamassile. 4. nädalal saanud 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 Humira't 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg Humira't 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 Humira't 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 tasakaalukontsentratsioonide ligikaudsete 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).

Eliminatsioon

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

Maksa- või neerukahjustus

Humira't 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 reproduktsiooni- 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

Mannitool
Polüsorbaat 80
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 eeltäidetud süstal või pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Üksikut Humira eeltäidetud süstalt või pensüstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Süstalt või pensüstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas

Humira 80 mg süstelahus üheannuselises eeltäidetud süstlas (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (bromobutüülkummist) ja nõelakaitsega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

- 1 eeltäidetud süstal (0,8 ml steriilset lahust) koos 1 alkoholipadjakesega blisterpakendis.

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis

Humira 80 mg süstelahus üheannuselises pensüstlis, mis sisaldab eeltäidetud süstalt, mida patsient saab ise kasutada. Pensüstlis olev süstal on tehtud I tüüpi klaasist ning sellel on kolvistopper (bromobutüülkummist) ja nõelakattega (termoplastne elastomeer) nõel.

Pakend:

- 1 pensüstel (0,8 ml steriilset lahust) koos 2 alkoholipadjakesega blisterpakendis
- 3 pensüstlit (0,8 ml steriilset lahust) koos 4 alkoholipadjakesega blisterpakendis

Kõik ravimvormid või pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.09.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.09.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Ameerika Ühendriigid

ja

AbbVie Biotechnology Ltd
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

ja

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapur 637377

ja

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapur 637022

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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 ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid 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.
- **Täiendavad meetmed riski minimeerimiseks**

Patsiendi teabekaart (täiskasvanute ja laste) sisaldab järgnevat olulist informatsiooni:

- infektsioonid, kaasa arvatud tuberkuloos
- vähkkasvajad
- närvisüsteemi probleemid
- vaktsineerimised

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Humira 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,2 ml eeltäidetud süstal sisaldab 20 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

2 eeltäidetud süstalt

2 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/022

13. PARTII NUMBER

Lot

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

humira 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lastel kasutamiseks

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

SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Humira 20 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/0,2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,4 ml eeltäidetud süstal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 eeltäidetud süstal
1 alkoholipadjake

2 eeltäidetud süstalt
2 alkoholipadjakest

4 eeltäidetud süstalt
4 alkoholipadjakest

6 eeltäidetud süstalt
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

13. PARTII NUMBER

Lot

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

humira 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

40 mg/0,4 ml

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

SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Humira 40 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,4 ml pensüstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pensüstel

2 alkoholipadjakest

2 pensüstlit

2 alkoholipadjakest

4 pensüstlit

4 alkoholipadjakest

6 pensüstlit

6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

13. PARTII NUMBER

Lot

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

humira 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

40 mg/0,4 ml

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

PENSÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Humira 40 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,4 ml

6. MUU

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

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml eeltäidetud süstal sisaldab 80 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

1 eeltäidetud süstal
1 alkoholipadjake

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/020

13. PARTII NUMBER

Lot

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

humira 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Humira 80 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 0,8 ml pensüstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 pensüstel
2 alkoholipadjakest

3 pensüstlit
4 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. PARTII NUMBER

Lot

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

humira 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

PENSÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Humira 80 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/0,8 ml

6. MUU

MEELESPEA-KLEEBISTE TEKST (sisalduvad pakendis)
--

Humira

Pange kaasasolevad kleebised kalendrisse ravimi manustamise päevade juurde.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Humira 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne lapsel Humira-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** endaga või oma lapsega kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Humira't
3. Kuidas Humira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Humira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Humira süstimine

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse

Humira sisaldab toimeainet adalimumab.

Humira't kasutatakse allpool kirjeldatud põletikuliste haiguste raviks:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- naastuline psoriaas lastel
- Crohni tõbi lastel
- soonkestapõletik lastel

Humira toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF α -ga, vähendab Humira nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

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

Humira't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, võidakse teie lapsele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks määrata Humira.

Teie arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Entesiidiga seotud artriit

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

Humira't kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, võidakse teie lapsele entesiidiga seotud artriidi raviks määrata Humira.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Humira't kasutatakse raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kelle puhul paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

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

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

Soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on silma teatud osasid haarav põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse laste kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

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

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Humira't

Ärge kasutage Humira't:

- kui teie laps on adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie laps põeb aktiivset tuberkuloosi või mõnd muud rasket infektsiooni (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teie lapsel on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Humira 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 Humira't süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teie lapsel esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Humira kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Humira-ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui tema kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh:
 - tuberkuloos
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
 - raske vereinfektsioon (sepsis)

Harvadel juhtudel võivad need infektsioonid olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil Humira-ravi ajutiselt katkestada.

- Teavitage oma arsti, kui teie laps asub või reisib piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on väga sagedased.
- Teavitage arsti sellest, kui teie laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Humira-ravi ajal te peate koos lapse ja arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooni nähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Kuna Humira-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teie last enne Humira-ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülevõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna lapse **patsiendi teabekaardile**.
 - Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui teie laps on olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teie lapsel on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Humira't kasutage.
 - Teie lapsel võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui ta on saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
 - Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui teie laps on B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teie last HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib Humira 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 või hambaravi

- Kui teie lapsel planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, informeerige oma arsti, et teie laps saab Humira't. Teie arst võib soovitada Humira-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 arst, kas ta tohib Humira't kasutada või ravi Humira'ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

- Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Humira kasutamise ajal manustada.
 - Pidage enne mis tahes vaktsiinide lapsele manustamist nõu oma arstiga.
 - On soovitatav, et võimaluse korral oleks lastel teostatud kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Humira'ga ravi alustamist.
 - Kui teie laps sai raseduse ajal Humira't, võib tema sündival lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal manustatud Humira annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite tema lapse arstile ja teistele arstidele teie lapse rasedusaegsest Humira-ravist, et nad saaksid otsustada, millal tema last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teie lapsel on kerge südamepuudulikkus ning ta saab ravi Humira'ga, peab arst tema seisundit hoolikalt jälgima. Kui teie lapsel on või on kunagi olnud tõsine südamehaigus, on tähtis sellest teavitada oma arsti. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas teie laps peaks Humira't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Humira't või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.

- Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiiga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui teie laps võtab Humira't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajat tekkeks. Harvadel juhtudel on Humira't võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige arstile, kui teie laps võtab asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Humira'ga.
 - Humira't kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, peaksite arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teie lapsele sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Muud ravimid ja Humira

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

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi teie laps Humira't kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- anakinra
- abatsetsept.

Humira't võib kasutada koos järgmiste ravimitega:

- metotreksaat
- teatud haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid)
- kortikosteroidid või valuvaigistid, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d).

Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Teie laps peab teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Humira-ravi.
- Kui teie laps on rase, arwab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu tema arstiga.
- Humira't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi Humira'ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Humira'ga.
- Humira't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui teie laps sai raseduse ajal Humira't, võib tema lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne vaktsineerimist tema lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest Humira-ravist. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Humira mõjutab kergelt teie lapse autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Humira manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks, ja nägemishäireid.

Humira sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaati 80 igas 20 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Humira't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Humira soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui teie laps vajab erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Humira tugevuse.

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

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

Naastuline psoriaas lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Crohni tõbi lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 80 mg, millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie lapse arst määrata algannuse 160 mg, millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie lapse arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie lapse arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Soonkestapõletik lastel		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Humira't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Humira süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Humira süstimine“.

Kui te kasutate Humira't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Humira't kogemata sagedamini kui arst või apteeker teile on öelnud, helistage oma arstile või apteekrile ning rääkige talle, et süstisite lapsele rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Humira't kasutada

Kui te unustate last süstida, manustage Humira järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks vahepealset annust unustanud.

Kui te lõpetate Humira kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Humira kasutamise, võivad teie lapse haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Teatage otsekohe oma arstile, kui märkate midagi järgnevat

- raske lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Humira 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, kopsupõletik)
- peavalu
- kõhuvalu
- iiveldus ja oksendamine
- lööve

- lihas-skeleti valu

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- tujukõikumised (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundlikkushäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
- nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertigo (pearinglus- või pöörlemistunne)
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni)
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud higistamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine
- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetud)
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem 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)
- vähk
- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (värisemine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris)
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetuse)
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine higistamine
- armid
- ebanormaalne lihasmassi lagunemine
- 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 lümfisõlmi)
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
- hulgiskleroos
- närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihaskõrkkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- soolemulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- B-hepatiidi reaktiivatsioon
- 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 turse (paistetud)
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakasvilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

- valgeliblede madal tase veres
- punaliblede madal tase veres
- tõusnud lipiidide tase veres
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres
- vereliistakute madal tase veres
- tõusnud kusiha tase veres
- ebanormaalne naatriumi tase veres
- madal kaltsiumi tase veres
- madal fosfaatide tase veres
- kõrge veresuhkru tase
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres
- autoantikehad veres
- madal kaaliumi tase veres

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

- bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Humira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

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

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Humira eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui eeltäidetud süstal on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Humira sisaldab

Toimeaine on adalimumab.

Abiained on mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Humira eeltäidetud süstal välja näeb ja pakendi sisu

Lastel kasutamiseks ette nähtud Humira 20 mg süstelahus eeltäidetud süstlas on steriilne lahus, mis sisaldab 20 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,2 ml lahuses.

Humira eeltäidetud süstal on klaasist süstal, mis sisaldab adalimumabi lahust.

Humira eeltäidetud süstal on saadaval pakendis, milles on 2 eeltäidetud süstalt koos 2 alkoholipadjakesega.

Humira võib olla saadaval viaali, eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

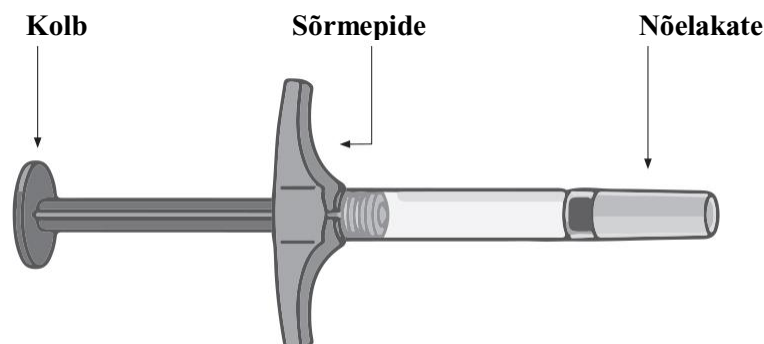
Infoleht on viimati uuendatud

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

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Humira süstimine

- Järgnevalt on selgitatud, kuidas teha oma lapsele Humira nahaalune süst, kasutades eeltäidetud süstalt. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult.
- Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit süstida.
- Ärge püüdke ravimit ise oma lapsele süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
- Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida oma lapsele ise või süstib seda keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
- Kasutage iga eeltäidetud süstalt ainult ühe süsti tegemiseks.

Humira eeltäidetud süstal

Ärge kasutage eeltäidetud süstalt ja helistage oma arstile või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi
- kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud
- vedelik on olnud külmunud või jäetud otsese päikesevalguse kätte
- eeltäidetud süstal on maha kukkunud või vigastada saanud

Eemaldage nõelakate alles vahetult enne süstimist. Hoidke Humira't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

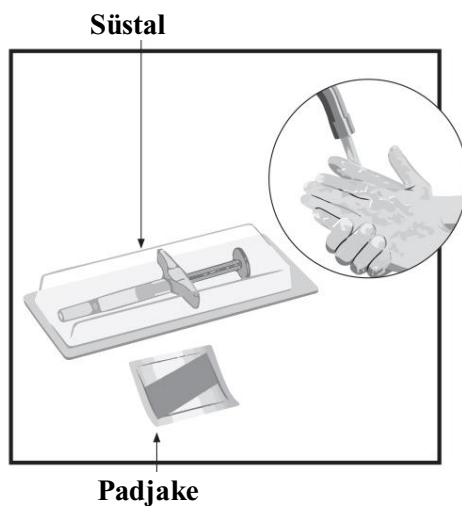
SAMM 1

Võtke Humira külmkapist välja.

Laske Humira'l **15...30 minutit** enne süstimist toatemperatuuril seista.

- **Ärge** eemaldage nõelakatet ajal, mil Humira soojeneb toatemperatuurini.
- **Ärge** soojendage Humira't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees

SAMM 2



Kontrollige kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

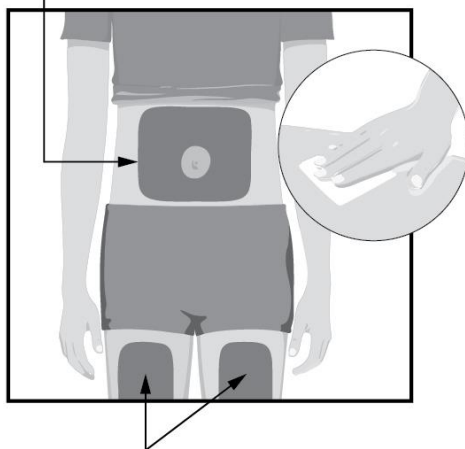
Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed

- 1 ühekordselt kasutatav eeltäidetud süstal ja
- 1 alkoholipadjake

Peske ja kuivatage käed.

SAMM 3

Süstepiirkonnad



Valige süstekoht:

- lapse reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel lapse nabast
- vähemalt 3 cm kaugusel teie lapse eelmisest süstekohast

Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega.

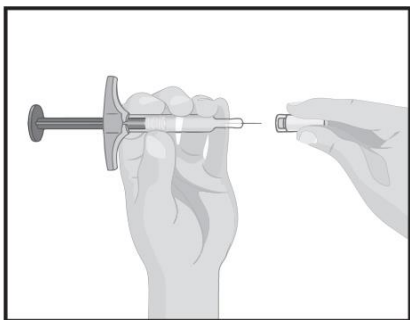
- **Ärge** süstige läbi riiete
- **Ärge** süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste

Süstepiirkonnad

SAMM 4

Hoidke eeltäidetud süstalt ühes käes.

Kontrollige eeltäidetud süstlas olevat vedelikku.

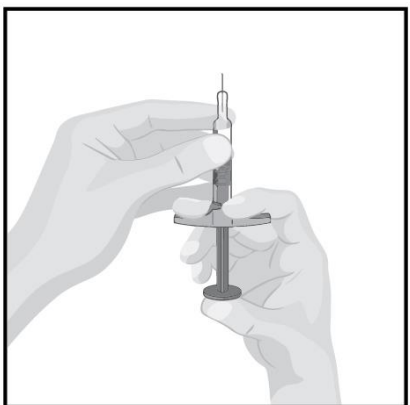


- Veenduge, et vedelik on läbipaistev ja värvitu
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud

Teise käega tõmmake ettevaatlikult otsesuunas ära nõelakate. Visake nõelakate minema. Ärge pange seda tagasi nõelale.

- **Ärge** puutuge nõela sõrmedega ega laske nõelal millegi vastu puutuda

SAMM 5



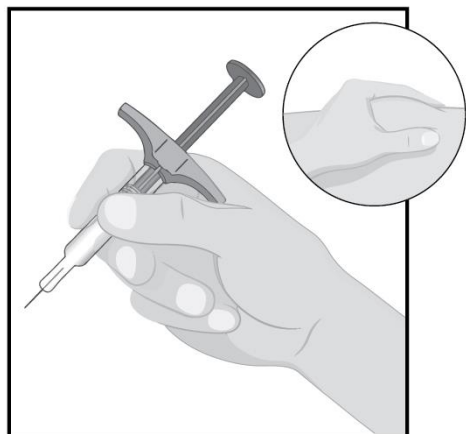
Hoidke eeltäidetud süstalt nii, et nõel on suunaga ülespoole.

- Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käega silmade kõrgusel, et näeksite eeltäidetud süstlas olevat õhku

Suruge aeglaselt kolbi, et õhk nõela kaudu väljutada.

- Vedelikutilk nõela otsas on normaalne

SAMM 6



Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käe põidla ja nimetissõrmede vahel nagu pliiatsit.

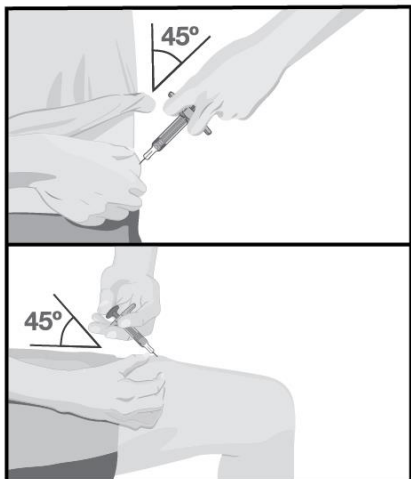
Võtke süstekohas nahavolt teise käe sõrmede vahele ja hoidke seda kindlalt.

SAMM 7

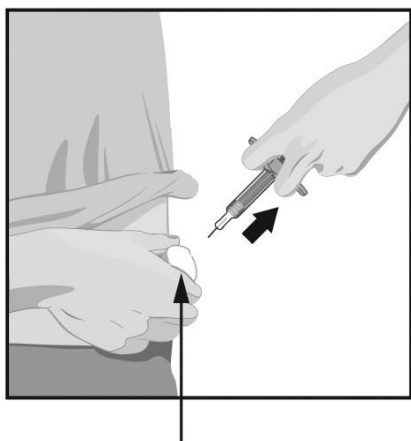
Torgake nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all ühe kiire, lühikese liigutusega üleni naha sisse.

- Pärast nõela sisestamist vabastage nahavolt

Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja eeltäidetud süstal on tühi.



SAMM 8



Vatitampoon

Kui süst on tehtud, tõmmake nõel aeglaselt naha seest välja, hoides eeltäidetud süstalt sama nurga all.

Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- **Ärge** hõõruge
- Vähene veritsus süstekohas on normaalne

SAMM 9

Visake kasutatud eeltäidetud süstal spetsiaalsesse jäätmekonteinerisse vastavalt arstilt, meditsiiniöelt või apteekrilt saadud juhiste. **Ärge kunagi** pange katet tagasi nõelale.

- **Ärge** eeltäidetud süstalt taaskasutage ega visake seda olmejäätmete hulka
- Hoidke eeltäidetud süstalt ja spetsiaalset jäätmekonteinerit **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

Nõelakatte, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese, blistri ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Humira-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist
3. Kuidas Humira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Humira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Humira süstimine

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse

Humira sisaldab toimeainet adalimumab.

Humira't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- naastuline psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Humira toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF α -ga, vähendab Humira nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Humira't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Humira võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Entesiidiga seotud artriit

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

Humira't kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Humira't kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis on tavaliselt seostatud psoriaasiga.

Humira't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Humira võib aeglustada haigusest tulenevat liigeste kahjustuste süvenemist ja aidata neil vabamalt liikuda. Alguses võidakse teile määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Humira't kasutatakse

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

Mädane higinäärpõletik

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa* 'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks 12 kuni 17 aasta vanustel noorukitel.

Humira toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui te ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, määratakse teile Humira.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Humira't kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist

Ärge kasutage Humira't:

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Humira 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 Humira't süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või ühe kehaosa infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Humira kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Humira-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
 - raske verenakkus (sepsis)

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Humira kasutamise.

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Humira-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Humira'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada sellest; kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Humira't kasutage.

- Kuna Humira-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Humira-ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
- Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
- Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib Humira põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Humira't. Teie arst võib soovitada Humira-ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Humira't kasutada või ravi Humira'ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

- Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Humira kasutamise ajal manustada.
 - Pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
 - On soovitatav, et lastel teostatakse võimaluse korral kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Humira'ga ravi alustamist.
 - Kui te saate raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Humira-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi Humira'ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peaksite Humira't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Humira't või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdis seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Humira't, võib suurenenud risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Humira't võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Humira'ga.
 - Humira't kasutaval patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised, enne kui alustate Humira kasutamist.

Muud ravimid ja Humira

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

Humira't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra
- abatsetsept.

Humira't võib kasutada koos järgmiste ravimitega:

- metotreksaat
- teatud teised haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid)
- hormoonid või valuvaigistid, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Humira-ravi.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Humira't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi Humira'ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Humira'ga.
- Humira't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Humira't, 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 Humira-ravist. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Humira mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Humira manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks, ja nägemishäireid.

Humira sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 80 igas 40 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Humira't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Humira soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Humira.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Humira-ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Humira't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Humira-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

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

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

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Mädane higinäärpõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või enam	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist.	Humira-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Humira't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Humira't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Humira süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Humira süstimine“.

Kui te kasutate Humira't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Humira't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Humira't kasutada

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

Kui te lõpetate Humira kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Humira kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Humira 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, kopsupõletik)
- peavalu
- kõhuvalu
- iiveldus ja oksendamine
- lööve
- lihas-skeleti valu

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- tujukõikumised (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvi juure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
- nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne)
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni)
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud higistamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine

- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetud)
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem 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)
- vähk
- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (väriseamine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmiskaotus, sumu kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris)
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetud)
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine higistamine
- armid
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine
- 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 lüüdi)
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
- hulgiskleroos

- närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- soolemulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- hepatiit B reaktivatsioon
- autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetuse)
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

- valgeliblede madal tase veres
- punaliblede madal tase veres
- tõusnud lipiidide tase veres
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres
- vereliistakute madal tase veres
- tõusnud kusiha tase veres
- ebanormaalne naatriumi tase veres
- madal kaltsiumi tase veres
- madal fosfaatide tase veres
- kõrge veresuhkru tase
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres
- autoantikehad veres
- madal kaaliumi tase veres

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

- bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada **riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#)**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Humira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

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

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Humira eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstal on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Humira sisaldab

Toimeaine on adalimumab.

Abiained on mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Humira eeltäidetud süstal välja näeb ja pakendi sisu

Humira 40 mg süstelahus eeltäidetud süstlas on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml lahuses.

Humira eeltäidetud süstal on klaasist süstal, mis sisaldab adalimumabi lahust. Pakendis on 1, 2, 4 või 6 eeltäidetud süstalt, mida saab kasutada patsient, koos vastavalt 1, 2, 4 või 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Humira võib olla saadaval viaali, eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

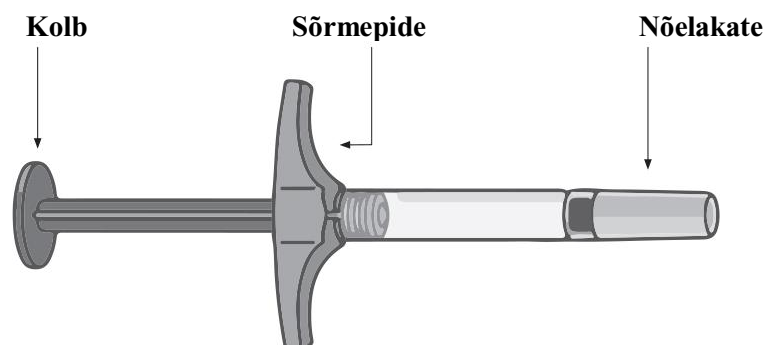
Infoleht on viimati uuendatud

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

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Humira süstimine

- Järgnevalt on selgitatud, kuidas teha endale Humira nahaalune süst, kasutades eeltäidetud süstalt. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult.
- Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
- Ärge püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saate aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
- Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
- Kasutage iga eeltäidetud süstalt ainult ühe süsti tegemiseks.

Humira eeltäidetud süstal

Ärge kasutage eeltäidetud süstalt ja helistage oma arstile või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi
- kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud
- vedelik on olnud külmunud või jäetud otsese päikesevalguse kätte
- eeltäidetud süstal on maha kukkunud või vigastada saanud

Eemaldage nõelakate alles vahetult enne süstimist. Hoidke Humira't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

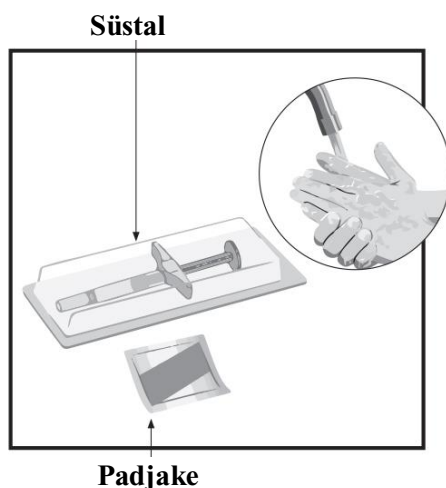
SAMM 1

Võtke Humira külmkapist välja.

Laske Humira'l **15...30 minutit** enne süstimist toatemperatuuril seista.

- **Ärge** eemaldage nõelakatet ajal, mil Humira soojeneb toatemperatuurini
- **Ärge** soojendage Humira't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees

SAMM 2



Kontrollige kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

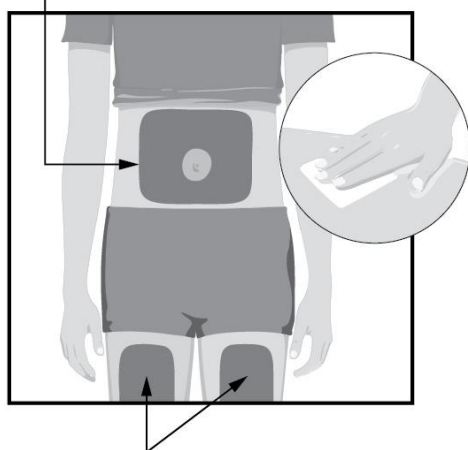
Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed:

- 1 ühekordselt kasutatav eeltäidetud süstal ja
- 1 alkoholipadjake

Peske ja kuivatage käed.

SAMM 3

Süstepiirkonnad



Valige süstekoht:

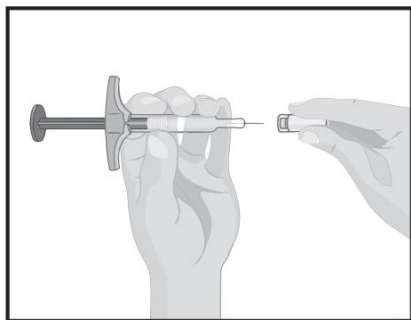
- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast
- vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast

Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega.

- **Ärge** süstige läbi riiete
- **Ärge** süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste

Süstepiirkonnad

SAMM 4



Hoidke eeltäidetud süstalt ühes käes.

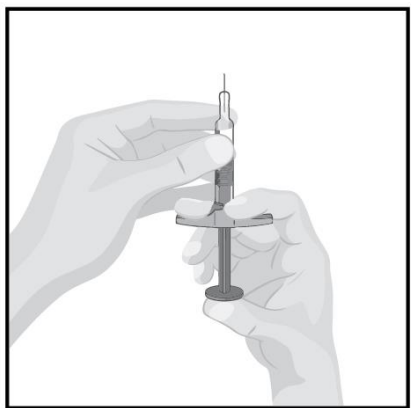
Kontrollige eeltäidetud süstlas olevat vedelikku.

- Veenduge, et vedelik on läbipaistev ja värvitu
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud

Teise käega tõmmake ettevaatlikult otsesuunas ära nōelakate. Visake nōelakate minema. Ärge pange seda tagasi nōelale.

- **Ärge** puutuge nōela sõrmedega ega laske nōelal millegi vastu puutuda

SAMM 5



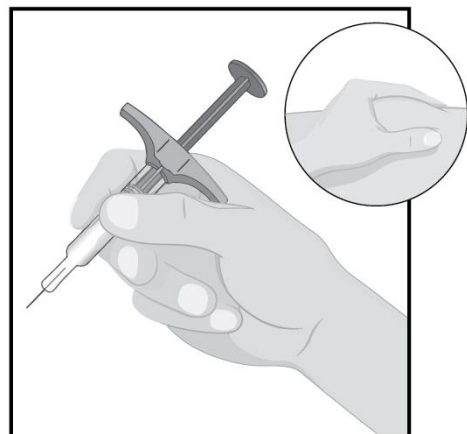
Hoidke eeltäidetud süstalt nii, et nōel on suunaga ülespoole.

- Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käega silmade kõrgusel, et näeksite eeltäidetud süstlas olevat õhku

Suruge aeglaselt kolbi, et õhk nōela kaudu väljutada.

- Vedelikutilk nōela otsas on normaalne

SAMM 6

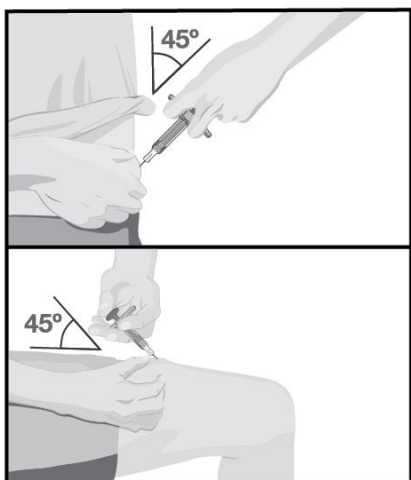


Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käe pöidla ja nimetissõrmede vahel nagu pliiatsit.

Võtke süstekohas nahavolt teise käe sõrmede vahele ja hoidke seda kindlalt.

SAMM 7

Torgake nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all ühe kiire, lühikese liigutusega üleni naha sisse.

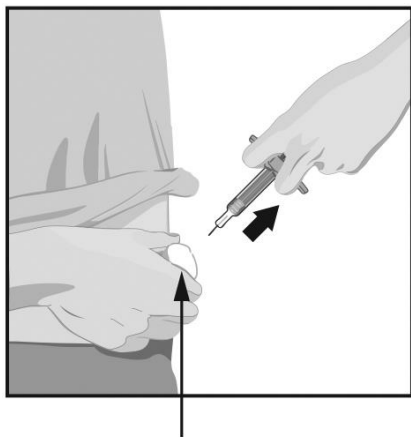


- Pärast nõela sisestamist vabastage nahavolt

Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja eeltäidetud süstal on tühi.

SAMM 8

Kui süst on tehtud, tõmmake nõel aeglaselt naha seest välja, hoides eeltäidetud süstalt sama nurga all.



Vatitampoon

Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- Ärge hõõruge
- Vähene veritsus süstekohas on normaalne

SAMM 9

Visake kasutatud eeltäidetud süstal spetsiaalsesse jäätmekonteinerisse vastavalt arstilt, meditsiiniöelt või apteekrilt saadud juhistele. **Ärge kunagi** pange katet tagasi nõelale.

- Ärge eeltäidetud süstalt taaskasutage ega visake seda olmejäätmete hulka
- Hoidke eeltäidetud süstalt ja spetsiaalset jäätmekonteinerit **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

Nõelakatte, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese, blistri ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Humira-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist
3. Kuidas Humira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Humira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Humira süstimine

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse

Humira sisaldab toimeainet adalimumab.

Humira't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- naastuline psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Humira toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF α -ga, vähendab Humira nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende preparaatidega, määratakse teile Humira.

Humira't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Humira võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Entesiidiga seotud artriit

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

Humira't kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Humira't kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis on tavaliselt seotud psoriaasiga.

Humira't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Humira võib aeglustada haigusest tulenevat liigeste kahjustuse süvenemist ja aidata neil vabamalt liikuda. Alguses võidakse teile määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Humira.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja
- raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärpõletik

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks 12 kuni 17 aasta vanustel noorukitel.

Humira toimetel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui te ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, määratakse teile Humira.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Humira't kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist

Ärge kasutage Humira't:

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Humira 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 Humira't süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline infektsioon või ühe kehaosa infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Humira kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Humira-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
 - raske verenakkus (sepsis)

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Humira kasutamise.

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Humira-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Humira'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Humira't kasutage.
 - Kuna Humira-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Humira-ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
 - Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
 - Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib Humira põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Humira't. Teie arst võib soovitada ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Humira't kasutada või ravi Humira'ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

- Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Humira kasutamise ajal manustada.
 - Pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
 - On soovitatav, et lastel on võimaluse korral teostatud kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Humira'ga ravi alustamist.
 - Kui te saite raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud Humira annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Humira-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Humira'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. Kui te põete või olete kunagi põdenud tõsist südamehaigust, on tähtis sellest teavitada oma arsti. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt

õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peaks Humira't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Humira't või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanud patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdis seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Humira't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Humira't võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Humira'ga.
 - Humira't kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaksineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaksineerimised, enne kui alustate Humira kasutamist.

Muud ravimid ja Humira

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

Humira't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra
- abatsept

Humira't võib kasutada koos järgmiste ravimitega:

- metotreksaat
- teatud teised haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid)

- hormoonid või valuvaigistid, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Humira-ravi.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Humira't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi Humira'ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Humira'ga.
- Humira't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaktsineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest Humira-ravist. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Humira mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Humira manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks, ja nägemishäireid.

Humira sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 80 igas 40 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Humira't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Humira soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst teile määrata teise tugevusega Humira.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Humira-ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Humira't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Humira-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

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

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

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg	Algannus on 20 mg, millele järgneb 20 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Mädane higinäärme põletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või enam	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Esimene annus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist.	Humira-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Humira't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Humira't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Humira süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Humira süstimine“.

Kui te kasutate Humira't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Humira't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Humira't kasutada

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

Kui te lõpetate Humira kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Humira kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Humira 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, kopsupõletik)
- peavalu
- kõhuvalu
- iiveldus ja oksendamine
- lööve
- lihas-skeleti valu

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- tujukõikumised (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvi juure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
- nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne)
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni)
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud higistamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine

- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetud)
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem 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)
- vähk
- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (väriseamine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmiskaotus, sumu kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris)
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetud)
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine higistamine
- arimid
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine
- 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 närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- sooleulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- hepatiit B reaktivatsioon
- autoimmuunhepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetuse)
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

- valgeliblede madal tase veres
- punaliblede madal tase veres
- tõusnud lipiidide tase veres
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres
- vereliistakute madal tase veres
- tõusnud kusihappe tase veres
- ebanormaalne naatriumi tase veres
- madal kaltsiumi tase veres
- madal fosfaatide tase veres
- kõrge veresuhkru tase
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres
- autoantikehad veres
- madal kaaliumi tase veres

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

- bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Humira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

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

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Humira eeltäidetud pensüstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui pensüstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pensüstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Humira sisaldab

Toimeaine on adalimumab.

Abiained on mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Humira pensüstel välja näeb ja pakendi sisu

Humira 40 mg süstelahus pensüstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml lahuses.

Humira hall/ploomikarva pensüstel on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ja sisaldab ühte Humira klaassüstalt. Pensüstlil on kaks korki – üks neist on hall ja märgistatud numbriga „1” ja teine on ploomikarva ning märgistatud numbriga „2”. Pensüstli kummalgi küljel on aknake, läbi mille te võite näha süstlas olevat Humira lahust.

Humira pensüstlid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2, 4 ja 6 pensüstlit. 1 pensüstlit sisaldavas pakendis on 2 alkoholipadjakest (1 tagavaraks). 2, 4 ja 6 pensüstlit sisaldavates pakendites on iga pensüstliga kaasas 1 alkoholipadjake.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Humira võib olla saadaval viaali, eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Infoleht on viimati uuendatud

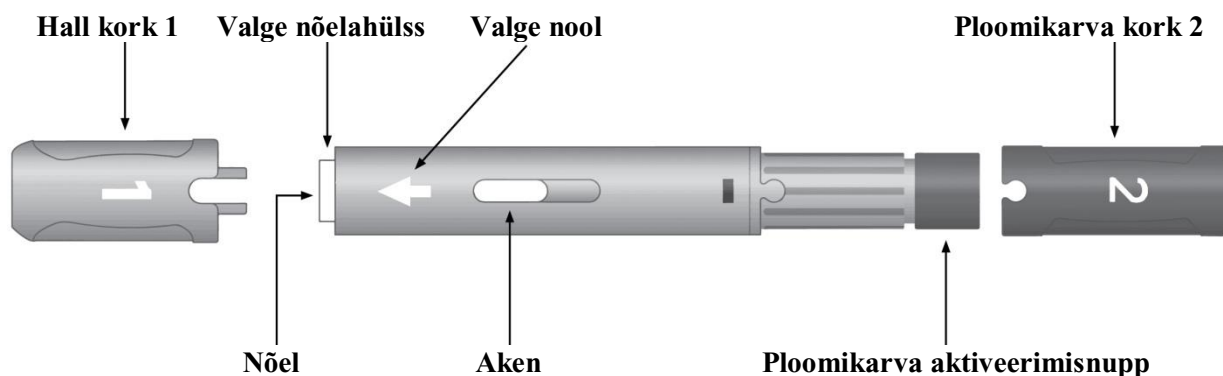
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Humira süstimine

- Järgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale Humira't subkutaanselt (naha alla), kasutades pensüstlit. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult.
- Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
- Ärge püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
- Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
- Kasutage iga pensüstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

Humira pensüstel



Ärge kasutage pensüstlit ja helistage oma arstile või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi
- kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud
- vedelik on olnud külmunud või jäetud otsese päikesevalguse kätte
- pensüstel on maha kukkunud või vigastada saanud

Eemaldage korgid alles vahetult enne süstimist. Humira't tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

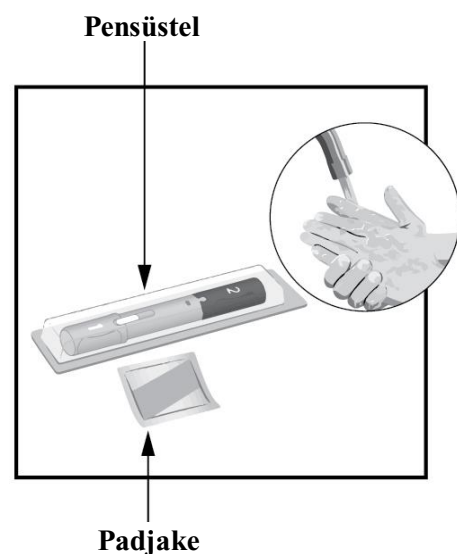
SAMM 1

Võtke Humira külmkapist välja.

Laske Humira'l **15...30 minutit** enne süstimist toatemperatuuril seista.

- **Ärge** eemaldage halli ega ploomikarva korki ajal, mil Humira soojeneb toatemperatuurini
- **Ärge** soojendage Humira't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees

SAMM 2



Kontrollige kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage pensüstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed:

- 1 ühekordselt kasutatav pensüstel ja
- 1 alkoholipadjake

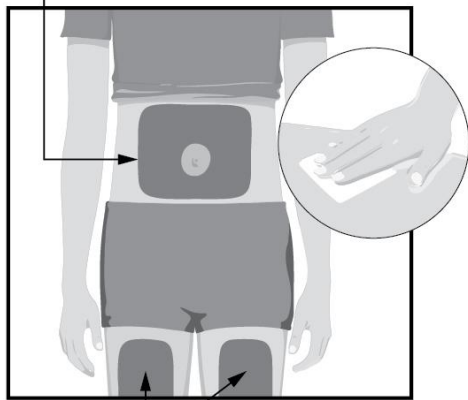
Peske ja kuivatage käed.

SAMM 3

Süstepiirkonnad

Valige süstekoht:

- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast



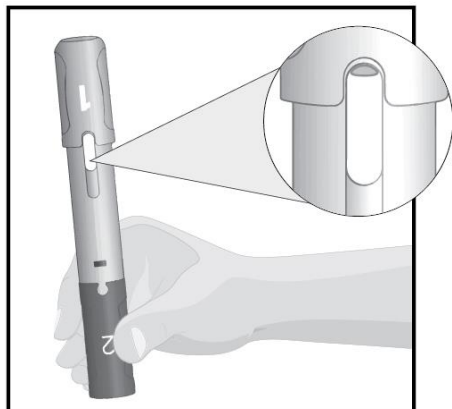
Süstepiirkonnad

- vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast

Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega.

- **Ärge** süstige läbi riiete
- **Ärge süstige** piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste

SAMM 4



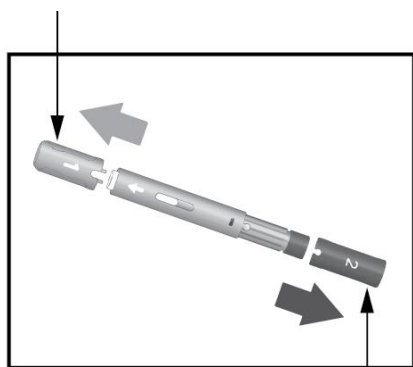
Hoidke pensüstlit nii, et hall kork 1 on suunatud üles.

Vaadake läbi akna.

- Normaalne on näha aknas ühte või mitut mulli
- Veenduge, et vedelik on selge ja värvitu
- **Ärge kasutage** pensüstlit, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi
- **Ärge kasutage** pensüstlit, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud

SAMM 5

Kork 1



Kork 2

Tõmmake hall kork 1 otsesuunas ära. Visake kork minema. Ärge seda tagasi pange.

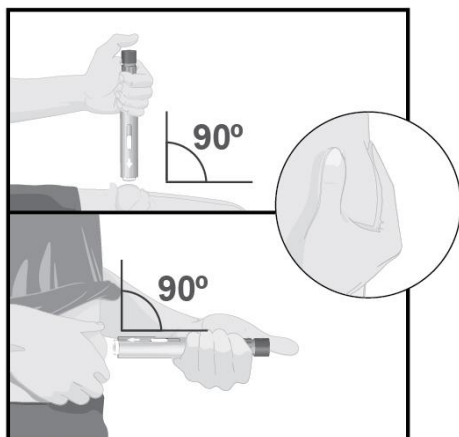
- Kontrollige, kas süstli väike must nõelakate tuli koos korgiga ära
- Mõne tilga vedeliku eraldumine nõelast on normaalne

Tõmmake ploomikarva kork 2 otsesuunas ära. Visake kork minema. Ärge seda tagasi pange.

Pensüstel on nüüd kasutamiseks valmis.

Pöörake pensüstlit nii, et valge nool on suunatud süstekoha poole.

SAMM 6



Võtke süstekoha nahk teise käe sõrmede vahele, et moodustuks kõrgem ala ja hoidke seda kindlalt, kuni süstimine on lõpule viidud.

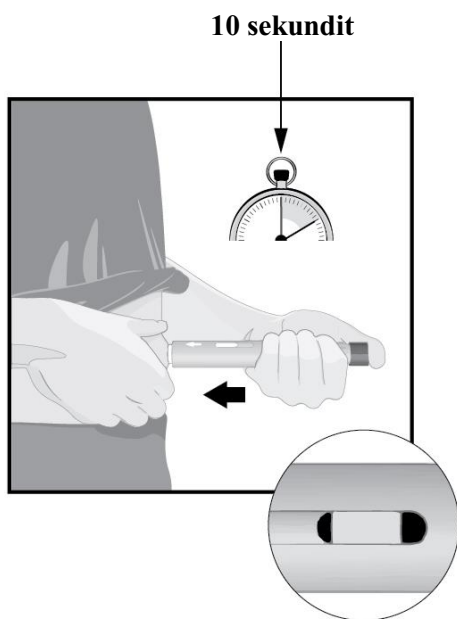
Suunake valge nool süstekoha (reie või kõhu) poole.

Asetage valge nõelahülss otse (**90-kraadise nurga all**) vastu süstekohta.

Hoidke pensüstlit nii, et aken on nähtav.

Ärge vajutage ploomikarva aktiveerimisnuppu enne, kui olete valmis süstima.

SAMM 7



Suruge kindlalt pensüstel vastu süstekohta, enne kui alustate süstimist.

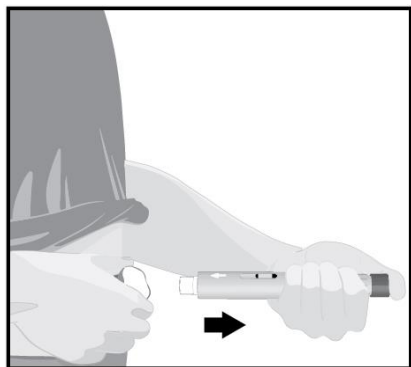
Jätkake surumist, et pensüstel ei liiguks süstimise ajal nahalt ära.

Vajutage ploomikarva aktiveerimisnuppu ja loendage aeglaselt 10 sekundit.

- Vali „**klõps**“ annab märku süstimise algusest.
- Jätkake pensüstli surumist kindlalt vastu süstekohta, kuni süstimine on lõpule viidud.

Süstimine on lõppenud, kui kollane indikaator enam ei liigu.

SAMM 8



Kui süstimine on lõppenud, eemaldage pensüstel aeglaselt nahast. Valge nõelahülss katab nõela.

- Väike kogus vedelikku süstekohal on normaalne.

Kui süstekohal on rohkem kui paar tilka vedelikku, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Pärast süstimist suruge süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- **Ärge** hõõruge
- Väike veritsus süstekohal on normaalne

SAMM 9

Visake kasutatud pensüstel spetsiaalsesse jäätmekonteinerisse vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhiste.

- **Ärge** pensüstlit taaskasutage ega visake seda olmejäätmete hulka
- Hoidke pensüstlit ja spetsiaalset konteinerit **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

Korgid, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese, blistri ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Humira-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist
3. Kuidas Humira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Humira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Humira süstimine

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse

Humira sisaldab toimeainet adalimumab.

Humira't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- naastuline psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Humira toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF α -ga, vähendab Humira nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende preparaatidega, määratakse teile Humira.

Humira't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Humira võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloozist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

Mädane higinäärpõletik

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa* 'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), mis võivad lekkida mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat.

Humira toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui te ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, määratakse teile Humira.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Humira't kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Humira toimetel põletik väheneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist

Ärge kasutage Humira't:

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Humira 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 Humira't süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline infektsioon või ühe kehaosa infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Humira kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Humira-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos,
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt,
 - raske verenakkus (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Humira kasutamise.

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.

- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Humira-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Humira'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Humira't kasutage.
 - Kuna Humira-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Humira-ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
 - Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
 - Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib Humira põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Humira't. Teie arst võib soovitada ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Humira't kasutada või ravi Humira'ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

- Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Humira kasutamise ajal manustada.
 - Pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.

- On soovitatav, et lastel on võimaluse korral teostatud kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Humira'ga ravi alustamist.
- Kui te saite raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud Humira annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Humira-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Humira'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. Kui te põete või olete kunagi põdenud tõsist südamehaigust, on tähtis sellest teavitada oma arsti. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te laps peaks Humira't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Humira't või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdigiga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Humira't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Humira't võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Humira'ga.
 - Humira't kasutaval patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaja.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaja. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, peaksite arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne, kui alustate Humira kasutamist.

Muud ravimid ja Humira

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

Humira't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra,
- abatasept.

Humira't võib kasutada koos järgmiste ravimitega:

- metotreksaat,
- teatud haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid),
- hormoonid või valuvaigistid, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd).

Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Humira-ravi.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Humira't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi Humira'ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Humira'ga.
- Humira't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaktsineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest Humira-ravist. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Humira mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Humira manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks, ja nägemishäireid.

Humira sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaati 80 igas 80 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Humira't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Humira soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Humira tugevuse.

Reumatoidartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Humira-ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Humira't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Humira-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Humira't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (üks 80 mg süste) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mädane higinäärpõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (üks 80 mg süste) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või enam	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süste) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süste).	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

	Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	
--	---	--

Mitteinfektsioosne soonkesta põletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist.	Humira-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Humira't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Humira't manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena).

Üksikasjalikud juhised Humira süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Humira süstimine“.

Kui te kasutate Humira't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Humira't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Humira't kasutada

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

Kui te lõpetate Humira kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Humira kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Humira 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, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihas-skeleti valu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmaillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;

- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundeäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud histamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (paistetis);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem 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);
- vähk;
- lümfisüsteemi vähk;
- melanoom;
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor (väriseamine);
- neuropaatia (närvikahjustus);

- insult;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse (paistetud);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks;
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- 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 närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit;
- hepatiit B 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 turse (paistetud);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

- kehamassi suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

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

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres;
- vereliistakute madal tase veres;
- tõusnud kusiha tase veres;
- ebanormaalne naatriumi tase veres;
- madal kaltsiumi tase veres;
- madal fosfaatide tase veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumi tase veres.

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

- bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Humira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

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

Hoida eeltäidetud süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Humira eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstal on külmkapist välja võetud ja

säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstal külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Humira sisaldab

Toimeaine on adalimumab.

Abiained on mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Humira eeltäidetud süstal välja näeb ja pakendi sisu

Humira 80 mg süstelahus eeltäidetud süstlas on steriilne lahus, mis sisaldab 80 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Humira eeltäidetud süstal on klaassüstal, mis sisaldab adalimumabi lahust.

Humira eeltäidetud süstal on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 eeltäidetud süstalt patsiendile kasutamiseks koos 1 alkoholipadjakesega.

Humira võib olla saadaval viaali, eeltäidetud süstla ja/või pensüstlina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Infoleht on viimati uuendatud

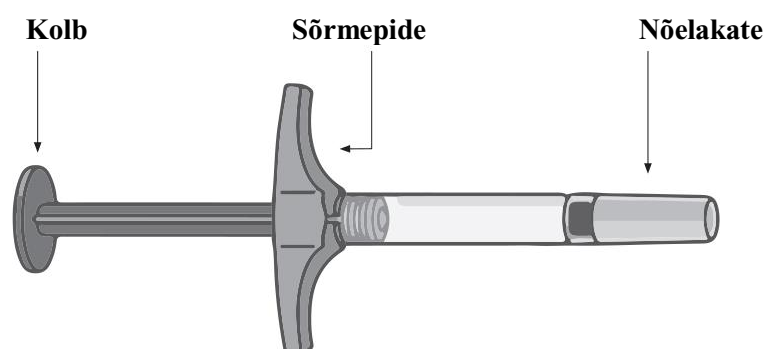
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Humira süstimine

- Järgnevalt on selgitatud, kuidas teha endale Humira nahaalune süst, kasutades eeltäidetud süstalt. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult.
- Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
- Ärge püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
- Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
- Kasutage iga eeltäidetud süstalt ainult ühe süsti tegemiseks.

Humira eeltäidetud süstal



Ärge kasutage eeltäidetud süstalt ja helistage oma arstile või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi;
- kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud;
- vedelik on olnud külmunud või jäetud otsese päikesevalguse kätte;
- eeltäidetud süstal on maha kukkunud või vigastada saanud.

Eemaldage nõelakate alles vahetult enne süstimist. Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

SAMM 1

Võtke Humira külmkapist välja.

Laske Humira'l **15...30 minutit** enne süstimist toatemperatuuril seista.

- **Ärge** eemaldage nõelakatet ajal, mil Humira soojeneb toatemperatuurini.
- **Ärge** soojendage Humira't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees.

SAMM 2

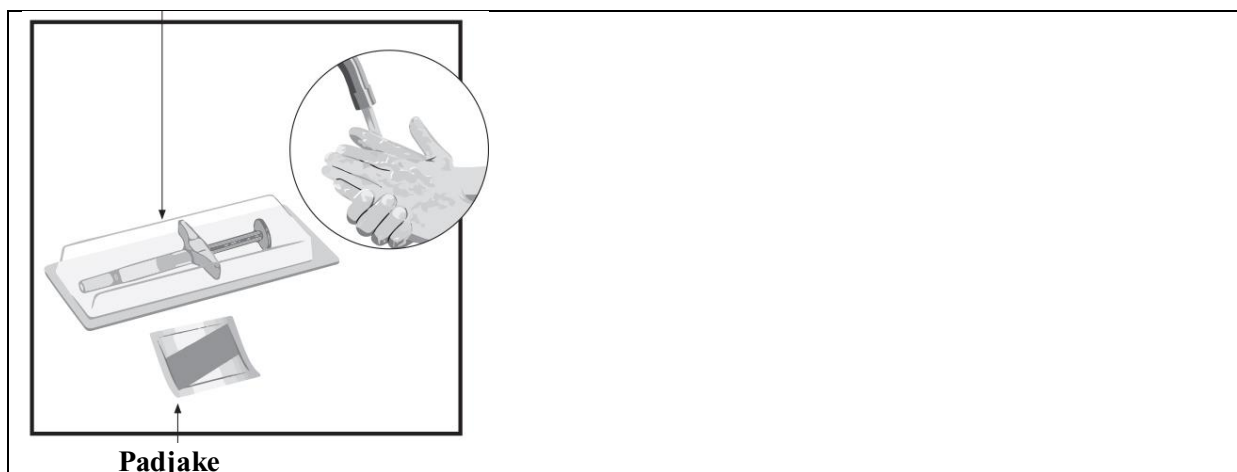
Süstal

Kontrollige kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed:

- 1 ühekordselt kasutatav eeltäidetud süstal ja
- 1 alkoholipadjake

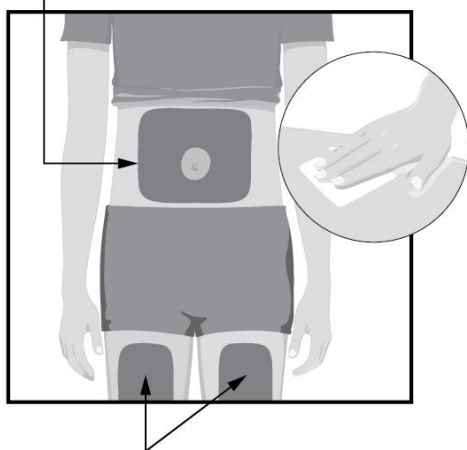
Peske ja kuivatage käed.



SAMM 3

Valige süstekoht:

Süstepiirkonnad



- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast
- vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast

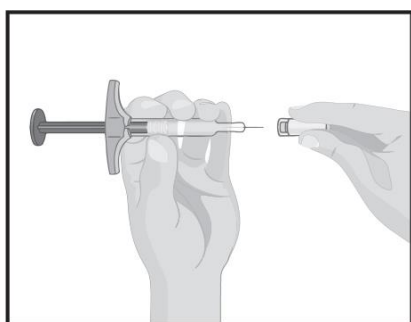
Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega.

- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste.

Süstepiirkonnad

SAMM 4

Hoidke eeltäidetud süstalt ühes käes.



Kontrollige eeltäidetud süstlas olevat vedelikku.

- Veenduge, et vedelik on läbipaistev ja värvitu.
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi.
- **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud.
- **Teise käega tõmmake otsesuunas ära nõelakate. Visake nõelakate minema. Ärge pange seda tagasi nõelale. Ärge** puutuge nõela sõrmedega ega laske nõelal millegi vastu puutuda.

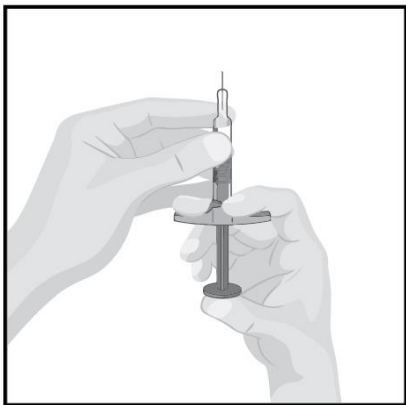
SAMM 5

Hoidke eeltäidetud süstalt nii, et nõel on suunaga ülespoole.

- Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käega silmade kõrgusel, et näeksite süstlas olevat õhku.

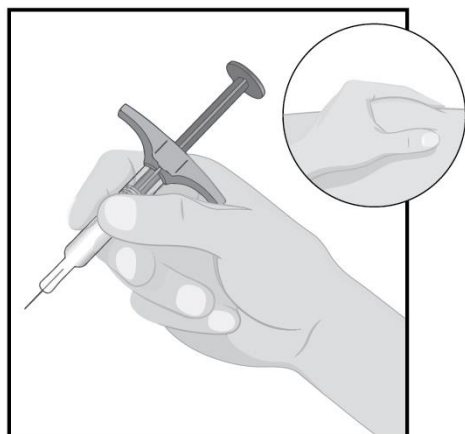
Suruge aeglaselt kolbi, et õhk nõela kaudu väljutada.

- Vedelikutilk nõela otsas on normaalne.



SAMM 6

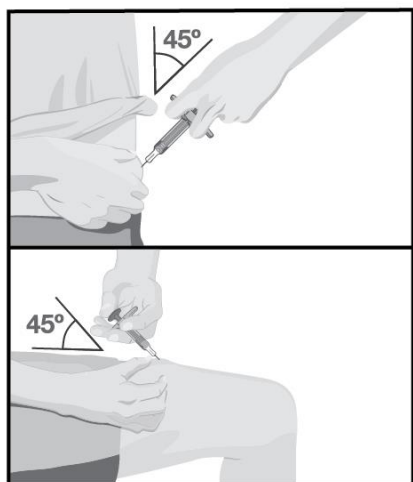
Hoidke eeltäidetud süstalt ühe käe pöidla ja nimetissõrmede vahel nagu pliatsit.



Võtke süstekohas nahavolt teise käe sõrmede vahele ja hoidke seda kindlalt.

SAMM 7

Torgake nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all ühe kiire, lühikese liigutusega üleni naha sisse.



- Pärast nõela sisestamist vabastage nahavolt.

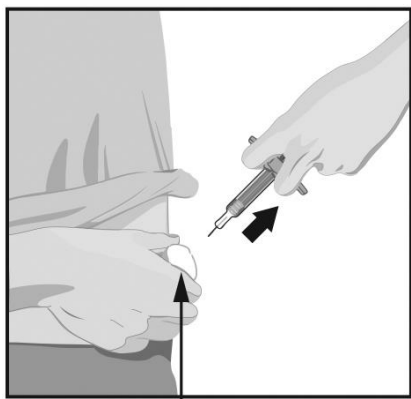
Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja eeltäidetud süstal on tühi.

SAMM 8

Kui süst on tehtud, tõmmake nõel aeglaselt naha seest välja, hoides eeltäidetud süstalt sama nurga all.

Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- Ärge hõõruge.
- Vähene veritsus süstekohas on normaalne.



Vatitampoon

SAMM 9

Visake kasutatud eeltäidetud süstal spetsiaalsesse jäätmekonteinerisse vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistele. **Ärge kunagi** pange katet tagasi nõelale.

- **Ärge** eeltäidetud süstalt taaskasutage ega visake seda olmejäätmete hulka.
- Hoidke eeltäidetud süstalt ja spetsiaalset jäätmekonteinerit **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Nõelakatte, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese, blistri ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Humira-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist
3. Kuidas Humira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Humira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Humira süstimine

1. Mis ravim on Humira ja milleks seda kasutatakse

Humira sisaldab toimeainet adalimumab.

Humira't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- naastuline psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Humira toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on proteiinid ehk valgud, mis seonduvad spetsiifilise sihtmärgiga.

Adalimumabi sihtmärgiks on proteiin, mida nimetatakse tuumorinekroosifaktoriks (TNF α), mis osaleb immuunsüsteemi (organismi kaitsemehhanismi) töös ning eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb seda valku organismis suurtes kogustes. Seondudes TNF α -ga, vähendab Humira nende haigustega kaasnevat põletikulist protsessi.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende preparaatidega, määratakse teile Humira.

Humira't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaatravita.

Humira võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Humira't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksinda.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Humira't kasutatakse mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

Mädane higinäärpõletik

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa* 'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat.

Humira toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Humira't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Humira't kasutatakse

- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Humira toimetel põletik väheneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Humira.

2. Mida on vaja teada enne Humira kasutamist

Ärge kasutage Humira't:

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Humira 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 Humira't süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioonid

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline infektsioon või ühe kehaosa infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Humira kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Humira-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib olla suurem, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos,
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt,
 - raske verenakkus (sepsis).

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Humira kasutamise.

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) esineb väga sageli.

- Teavitage arsti, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Humira-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Humira'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Humira't kasutage.
 - Kuna Humira-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Humira-ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See hõlmab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos vajalike skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.
 - Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
 - Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib Humira põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, informeerige oma arsti, et te kasutate Humira't. Teie arst võib soovitada ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti, nagu hulgiskleroos ehk *sclerosis multiplex*), siis otsustab arst, kas te tohite Humira't kasutada või ravi Humira'ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsineerimised

- Teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi Humira kasutamise ajal manustada.
 - Palun pidage enne mis tahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga.
 - On soovitatav, et lastel on võimaluse korral teostatud kõik vanusele vastavad plaanipärased immuniseerimised enne Humira'ga ravi alustamist.
 - Kui te saite raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud Humira annust olla suurem risk infektsioonide

tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest Humira-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Humira'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. Kui te põete või olete kunagi põdenud tõsist südamehaigust, on tähtis sellest teavitada oma arsti. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te laps peaks Humira't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatu jume

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Humira't või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Humira't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Humira't võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Humira'ga.
 - Humira't kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on KOK või kui te suitsetate palju, peaksite arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaktsineerimised enne, kui alustate Humira kasutamist.

Muud ravimid ja Humira

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

Humira't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra,
- abatasept.

Humira't võib kasutada koos järgmiste ravimitega:

- metotreksaat,
- teatud haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (näiteks sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid),
- kortikosteroidid või valuvaigistid, sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd).

Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Humira-ravi.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Humira't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.
- Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi Humira'ga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi Humira'ga.
- Humira't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Humira't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaktsineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele rasedusaegsest Humira-ravist. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Humira mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Humira manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks, ja nägemishäireid.

Humira sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaati 80 igas 80 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Humira't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Humira soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate erinevat annust, võib arst määrata mõne teise Humira tugevuse.

Reumatoidartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse Humira-ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Humira't.

		Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Humira-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Humira't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.
--	--	--

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (üks 80 mg süste) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mädane higinäärpõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (üks 80 mg süste) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või enam	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Humira'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või enam	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süste) kahe nädala pärast.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

	Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süste) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süste). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake Humira võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkesta põletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist.	Humira-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Humira't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga alla 30 kg	20 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 20 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Humira't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

Humira't manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste).

Üksikasjalikud juhised Humira süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Humira süstimine“.

Kui te kasutate Humira't rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite Humira't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning öelge talle, et süstisite rohkem. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Humira't kasutada

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

Kui te lõpetate Humira kasutamise

Otsus ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Humira kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate Humira 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, kopsupõletik);
- peavalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus ja oksendamine;
- lööve;
- lihas-skeleti valu.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundeäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu);

- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (paistetud);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem 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);
- vähk;
- lümfisüsteemi vähk;
- melanoom;
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor (värisemine);
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmiskaotus, sumu kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südameinfarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;

- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse (paistetused);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks;
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- 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 närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit;
- 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 turse (paistetused);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuselaadne sündroom;
- angioödeem (piirdunud nahaturse);
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge tase veres;
- vereliistakute madal tase veres;
- tõusnud kusiha tase veres;
- ebanormaalne naatriumi tase veres;
- madal kaltsiumi tase veres;
- madal fosfaatide tase veres;
- kõrge veresuhkru tase;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi tase veres;
- autoantikehad veres;
- madal kaaliumi tase veres.

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

- bilirubiini taseme tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Humira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil/blistril/karbil pärast „EXP“.

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

Hoida pensüstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Humira pensüstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui pensüstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pensüstel külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Humira sisaldab

Toimeaine on adalimumab.

Abiained on mannitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Humira pensüstel välja näeb ja pakendi sisu

Humira 80 mg süstelahus pensüstlis on steriilne lahus, mis sisaldab 80 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Humira hall/ploomikarva pensüstel on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ja sisaldab ühte Humira klaassüstalt. Pensüstlil on kaks korki – üks neist on hall ja märgistatud numbriga „1” ja teine on ploomikarva ning märgistatud numbriga „2”. Pensüstli kummalgi küljel on aknake, läbi mille te võite näha süstlas olevat Humira lahust.

Humira pensüstel on saadaval pakendites, mis sisaldavad:

- 1 pensüstlit patsiendile kasutamiseks koos 2 alkoholipadjakesega (1 tagavaraks),
- 3 pensüstlit patsiendile kasutamiseks koos 4 alkoholipadjakesega (1 tagavaraks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Humira võib olla saadaval viaali, eeltäidetud süstla ja pensüstlina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Infoleht on viimati uuendatud

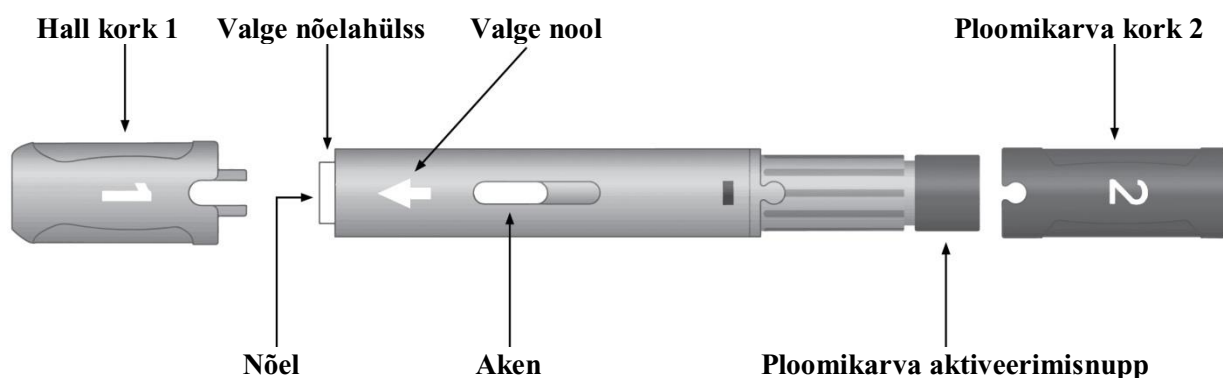
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Humira süstimine

- Järgnevalt on selgitatud, kuidas süstida endale naha alla Humira't, kasutades pensüstlit. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult.
- Arst, meditsiiniõde või apteeker õpetab teile, kuidas ravimit ise süstida.
- Ärge püüdke ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida.
- Pärast vastavat väljaõpet võite ravimit süstida ise või süstib seda teile keegi teine, näiteks pereliige või sõber.
- Kasutage iga pensüstlit ainult ühe süsti tegemiseks.

Humira pensüstel



Ärge kasutage pensüstlit ja helistage oma arstile või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi;
- kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud;
- vedelik on olnud külmunud või jäetud otsese päikesevalguse kätte;
- pensüstel on maha kukkunud või vigastada saanud.

Eemaldage korgid alles vahetult enne süstimist. Hoida Humira't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

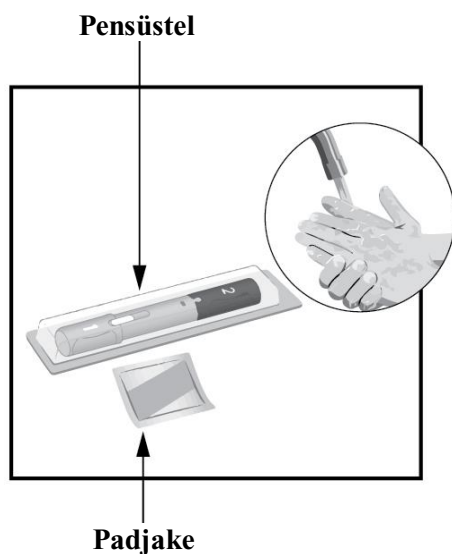
SAMM 1

Võtke Humira külmkapist välja.

Laske Humira'l **15...30 minutit** enne süstimist toatemperatuuril seista.

- **Ärge** eemaldage halli ega ploomikarva korki ajal, mil Humira soojeneb toatemperatuurini.
- **Ärge** soojendage Humira't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees.

SAMM 2



Kontrollige kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage pensüstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

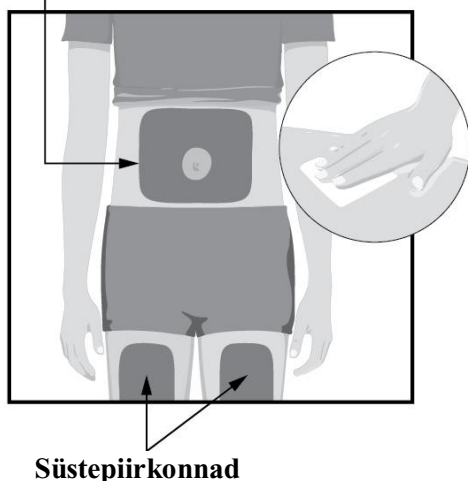
Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed:

- 1 ühekordselt kasutatav pensüstel ja
- 1 alkoholipadjake

Peske ja kuivatage käed.

SAMM 3

Süstepiirkonnad



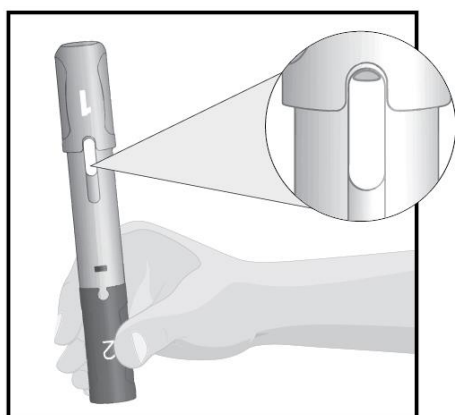
Valige süstekoht:

- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast
- vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast

Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega.

- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge süstige** piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste.

SAMM 4



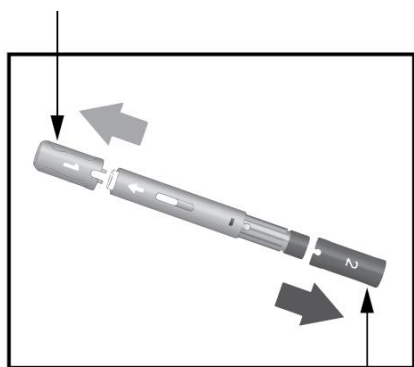
Hoidke pensüstlit nii, et hall kork 1 on suunatud üles.

Vaadake läbi akna.

- Normaalne on näha aknas ühte või mitut mulli.
- Veenduge, et vedelik on selge ja värvitu.
- **Ärge kasutage** pensüstlit, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi.
- **Ärge** kasutage pensüstlit, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud.

SAMM 5

Kork 1



Kork 2

Tõmmake hall kork 1 otsesuunas ära. Visake kork minema. **Ärge** seda tagasi pange.

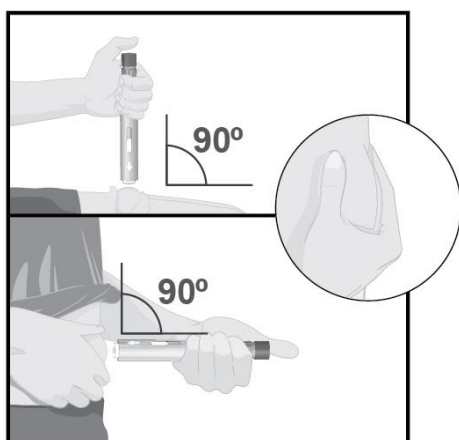
- Kontrollige, kas süstli väike must nõelakate tuli koos korgiga ära.
- Mõne tilga vedeliku eraldumine nõelast on normaalne.

Tõmmake ploomikarva kork 2 otsesuunas ära. Visake kork minema. **Ärge** seda tagasi pange.

Pensüstel on nüüd kasutamiseks valmis.

Pöörake pensüstlit nii, et valge nool on suunatud süstekoha poole.

SAMM 6



Võtke süstekoha nahk teise käe sõrmede vahele, et moodustuks kõrgem ala ja hoidke seda kindlalt, kuni süstimine on lõpule viidud.

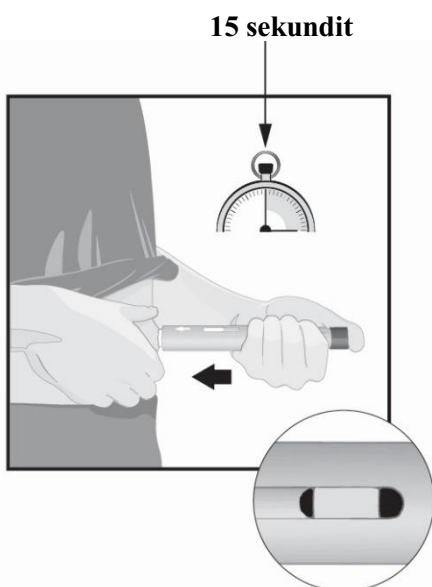
Suunake valge nool süstekoha (reie või kõhu) poole.

Asetage valge nõelahülss otse (**90-kraadise nurga all**) vastu süstekohta.

Hoidke pensüstlit nii, et aken on nähtav.

Ärge vajutage ploomikarva aktiveerimisnuppu enne, kui olete valmis süstima.

SAMM 7



Suruge pensüstel kindlalt vastu süstekohta, enne kui süstimist alustate.

Jätkake surumist, et pensüstel ei liiguks süstimise ajal nahalt ära.

Vajutage ploomikarva aktiveerimisnuppu ja loendage aeglaselt 15 sekundit.

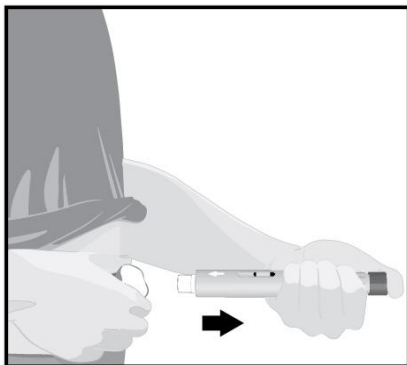
- Vali „**klõps**“ annab märku süstimise algusest.
- **Hoidke** pensüstel kindlalt vastu süstekohta, kuni süstimine on lõpule viidud.

Süstimine on lõppenud, kui kollane indikaator enam ei liigu.

SAMM 8

Kui süstimine on lõppenud, eemaldage pensüstel aeglaselt nahast. Valge nõelahülss katab nõela.

- Väike kogus vedelikku süstekohal on normaalne.



Kui süstekohal on rohkem kui paar tilka vedelikku, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Pärast süstimist suruge süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- **Ärge** hõõruge.
- Väike veritsus süstekohal on normaalne.

SAMM 9

Visake kasutatud pensüstel spetsiaalsesse jäätmekonteinerisse vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistele.

- **Ärge** pensüstlit taaskasutage ega visake seda olmejäätmete hulka.
- Hoidke pensüstlit ja spetsiaalset konteinerit **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Korgid, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese, blistri ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.