

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Idacio 40 mg süstelahus süstlis

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Idacio 40 mg süstelahus süstlis

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

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Idacio kombinatsioonis metotreksadiga on näidustatud:

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

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

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

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Idacio kombinatsioonis metotreksadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Idacio't võib manustada

monoteraapia jahal, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsuse kohta vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

Idacio 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

Idacio 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

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

Idacio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile on ebapiisav või kes ei talu või kellel on meditsiiniline vastunäidustus selliste ravikuuride suhtes.

Haavandiline koliit lastel

Idacio 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

Idacio 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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Ravi ajal Idacio'ga tuleb optimeerida teised samaaegsed ravikuurid (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained).

Idacio on saadaval ainult 40 mg süstlis ja 40 mg pen-süstlis. Seega ei ole võimalik manustada Idacio't patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajalik on teistsugune annus, tuleb kasutada teisi adalimumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis võimaldavad sellist valikut.

Annustamine

Reumatoidartriit

Idacio soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süste teel. Ravi ajal Idacio'ga tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Ravi ajal Idacio'ga 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 Idacio'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.

Manustamise katkestamine

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

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

Anküloseeriv spondüliit, AS radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

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

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

Psoriaas

Soovitatav Idacio algannus täiskasvanutele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal, alates esimesest nädalast pärast annuse manustamist.

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

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

Mädane hidradeniit

Täiskasvanud hidradeniidiga patsientidele on soovituslik Idacio 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). Idacio'ga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks Idacio-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 Idacio annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1).

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

Crohni tõbi

Soovitav annustamisskeem Idacio ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

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

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele ravijuhenditele.

Mõned patsiendid, kellel esineb ravivastuse langust 40 mg Idacio'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Idacio'ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

Haavandiline koliit

Soovitav annustamisskeem Idacio'ga 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 ravijuhenditele.

Mõned patsiendid, kellel esineb ravivastuse langust 40 mg Idacio'ga igal teisel nädalal, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg Idacio'ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

Uveiid

Idacio soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Ainult adalimumabiga ravi alustamise kogemus on vähene. Ravi Idacio'ga 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 Idacio'ga ravi alustamist.

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

Soovitav Idacio annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 1). Idacio't manustatakse igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Tabel 1. Idacio annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

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

Idacio'l puudub ravimvorm, mille annus võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist lastele kehakaaluga alla 30 kg.

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

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

Entesiidiga seotud artriit

Soovitav Idacio annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele alates 6 aasta vanusest põhineb kehakaalul (tabel 2). Idacio't manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Idacio annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

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

Idacio'l puudub ravimvorm, mille annus võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist lastele kehakaaluga alla 30 kg.

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

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

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

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav Idacio annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb

kehakaalul (tabel 3). Idacio't manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 3. Idacio annus naastulise psoriaasiga lastel

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

Idacio'l puudub ravimvorm, mille annus võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist lastele kehakaaluga alla 30 kg.

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

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

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

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

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

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

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

Ravi ajal Idacio'ga võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Ravi ajal Idacio'ga 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 Idacio't vajaduse korral uuesti kasutada.

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

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

Idacio'l puudub ravimvorm, mille annus võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist lastele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus.

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 4. Idacio annus Crohni tõvega lastel

Patsiendi kehakaal	Sissejuhatav annus	Säilitusannus alates 4. nädalast
< 40 kg	-	-
≥ 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

Idacio on saadaval ainult 40 mg süstlis ja 40 mg pen-süstlis. Seega ei ole võimalik manustada Idacio't patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus.

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Idacio annus haavandilise koliidiga lastel

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

* Lapsed, kes saavad Idacio 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.

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

Uveiid lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus adalimumab-raviga ilma samaaegse metotreksaatraviga.

Tabel 6. Idacio annus uveiidiga lastel

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

Idacio’l puudub ravimvorm, mille annus võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist lastele kehakaaluga alla 30 kg.

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

Idacio’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).

Manustamisviis

Idacio’t manustatakse subkutaanselt. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

Idacio on saadaval ainult 40 mg süstlis ja 40 mg pen-süstlis. Seega ei ole võimalik manustada Idacio’t patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajalik on teistsugune annus, tuleb kasutada teisi adalimumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis võimaldavad sellist valikut.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infektsioonid

TNF-antagoniste võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsiste infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi Idacio’ga 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 Idacio’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 Idacio ravi riski ja kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

Hoolega tuleb jälgida ning teostada täielik diagnostiline hindamine patsientidele, kellel tekib ravi ajal Idacio’ga uus infektsioon. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb Idacio

manustamine katkestada ning alustada antibakteriaalse või seenevastase raviga, kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Idacio kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immunosupressiivsete ravimpreparaatide kasutamine.

Tõsised infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

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

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi Idacio'ga ravi alustada (vt lõik 4.3).

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

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

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

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

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

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

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

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

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Allergilised reaktsioonid

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

Immunosupressioon

Uuringus, mille käigus adalimumabi manustati 64 reumatoidartriidiga patsiendile, ei leitud hilist tüüpi ülitundlikkuse pärssimist, immunoglobuliinide taseme langust või efektor T-, B-, 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 kasvajaid, sealhulgas lümfoomijuhte võrreldes

kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate võimalikku tekkeriski välistada.

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

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

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

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

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

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Vaktsineerimised

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

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

Patsientidele, kes kasutavad adalimumabi, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Südame paispuudulikkus

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

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

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

Kirurgia

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

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

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

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised“.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

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

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis ja ühes pen-süstlis, mis vastab 1,0 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Idacio ja abatsepti 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 ravi Idacio'ga.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (*Crohn's disease*, CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD 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 ilmnenud toksilist toimet emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi postnataalse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

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

Adalimumab võib läbi platsenta jõuda nende vastündinute seerumisse, kelle ema raviti raseduse ajal adalimumabiga. Selle tulemusel võib neil vastündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastündinutele, 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 vastündinutele/imikutele ei ole oodata. Seega tohib Idacio't imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9506 patsiendil keskses kontrollitud 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 AS radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, hidradeniidi ja uveiidi patsiente. Kontrollitud kesksed uuringud hõlmasid 6089 adalimumabi ja 3801 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksed uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi patsientidest.

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

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

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

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

Lapsed

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

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 7 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud 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> infektsioon), 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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	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, vere naatriumisisalduse kõrvalekalded, hüpokaltseemia hüperglükeemia, hüpofosfaemia, 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, Guillaini-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürism, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düsnoe, köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ , interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia 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),

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Sage	psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia ¹⁾ , kihelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, armid
	Harv	Multiformne erüteem ¹⁾ Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ angioneurootiline turse ¹⁾ kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha punetus)
	Sage	Valu rinnus, turse, pürektsia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
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⁾

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Kuulmislangus

* lisainformatsioon on toodud 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 (miinus) -0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätkuuringutes 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 raviks adalimumabi igapäraselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

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

Infektsioonid

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

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Pahaloomulisi kasvaja ei leitud 93 lapsel 65,3 patsiendiaasta käigus adalimumabi uuringutes haavandilise koliidiga patsientidel. Adalimumabi uuringus uveiidiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvaja 60 lapsel 58,4 patsiendiaasta jooksul.

Adalimumabi kesksete täiskasvanutel teostatud uuringute kontrollitud osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, AS radiograafilise 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 adalimumabi saanud patsiendi hulgas *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsiendiaasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendi hulgas (ravi kestuse mediaan oli adalimumabi saanud patsientidel 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome esinemissagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsiendiaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsiendiaasta kohta kontrollgrupi patsientidel.

Kui kombineerida kontrollitud osad nendest kliinilistest uuringutest ja käimasolevatest ja lõpetatud avatud jätku-uuringutest, mille keskmiseks kestuseks on ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvaja (v.a lümfoomid või 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 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% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti adalimumabiga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnese esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

Adalimumabi kontrollitud III faasi 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% adalimumabiga ja 1,6% kontrollravimiga ravitud patsientidel.

Adalimumabi III faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõusu ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumab-ravi saanutest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. ALAT aktiivsuse tõus esines enamasti siis, kui samaaegselt kasutati

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

Adalimumabi kontrollitud III faasi 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% adalimumabiga ja 0,9% kontrollravimiga ravitud patsientidest.

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

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

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

Adalimumabi kontrollitud 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 adalimumabiga ja 0,6%-l kontrollravimiga ravitud patsientidel.

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

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

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

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

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

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

RA uuringus II osales 544 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igale teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg adalimumabi, platseebot manustati vahepealsetel

nädalatel või igal nädalal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatus 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimese 52 nädala läbimist lülitati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 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	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Platseebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Platseebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 kuud	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kuud	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kuud	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kuud	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kuud	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kuud	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja RA uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

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

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

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

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

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

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

Tabel 9
ACR vastused RA uuringus V
(protsent patsientidest)

Vastus	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab /MTX n=268	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p-väärtus ^c
ACR 20						
52. nädal	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nädal	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nädal	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nädal	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nädal	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nädal	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

342 patsiendist, kes esialgu randomiseeriti saama adalimumabi monoterapiat või adalimumab/metotreksaadi kombinatsioonravi ja kes liitusid avatud jätku-uuringuga, said 171 patsienti ravi adalimumabiga 10 aasta jooksul. Nendest 109 patsienti (63,7%) olid 10 aasta möödudes remissioonis.

Radiograafiline vastus

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

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

Tabel 10
Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

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

^ametotrektsaad

^b95% metotrektsaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik

^cpõhineb *rank* analüüsil

^dliigesepilu kitsenemine (*joint space narrowing*, JSN)

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

Tabel 11
Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

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

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

^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi 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 $\leq 0,5$) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumab/metotrektsaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%), võrrelduna metotrektsaadi monoterapiat saanutega (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning adalimumabi monoterapiat saanud patsientidega (vastavalt 50,7%, $p < 0,002$ ja 44,5%, $p < 0,001$).

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupäras, 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 adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude

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

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

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

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

Tabel 12
Tõhususe vastused platseebokontrollitud AS uuringus – Uuring I
Nähtude ja sümptomite vähenemine

Vastus	Platseebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
2. nädal	16%	42%***
12. nädal	21%	58%***
24. nädal	19%	51%***
ASAS 50		
2. nädal	3%	16%***
12. nädal	10%	38%***
24. nädal	11%	35%***
ASAS 70		
2. nädal	0%	7%**
12. nädal	5%	23%***
24. nädal	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nädal	4%	20%***
12. nädal	16%	45%***
24. nädal	15%	42%***

***, ** Statistiliselt oluline $p < 0,001$, $< 0,01$ korral kõikide võrdluste jaoks adalimumabi ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.

^a Anküloseeriva spondüliidi hinnangud

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Nii SF36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (ASQoL) põhjal toimus adalimumabiga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

Sarnaseid arengusuundi (kõik ei olnud statistiliselt olulised) võis täheldada ka 82 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanul läbi viidud väiksemas, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud AS uuringus II.

AS radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Uuring nr-axSpA I

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

Uuringu alustamisel sai 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said MSPVA-sid. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati subkutaanselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal kuni 144 täiendava nädala jooksul. 12. nädala tulemused näitasid aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga (vt tabel 13).

Tabel 13
Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I

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

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

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

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

^d keskmine muutus võrreldes ravieelsega

^e n=91 platseebo ja n=87 adalimumab

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

^g n=73 platseebo ja n=70 adalimumab

^h *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 platseebo ja adalimumab

^j n=82 platseebo ja n=85 adalimumab

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

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

Põletiku inhibeerimine

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

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

Uuring nr-axSpA II

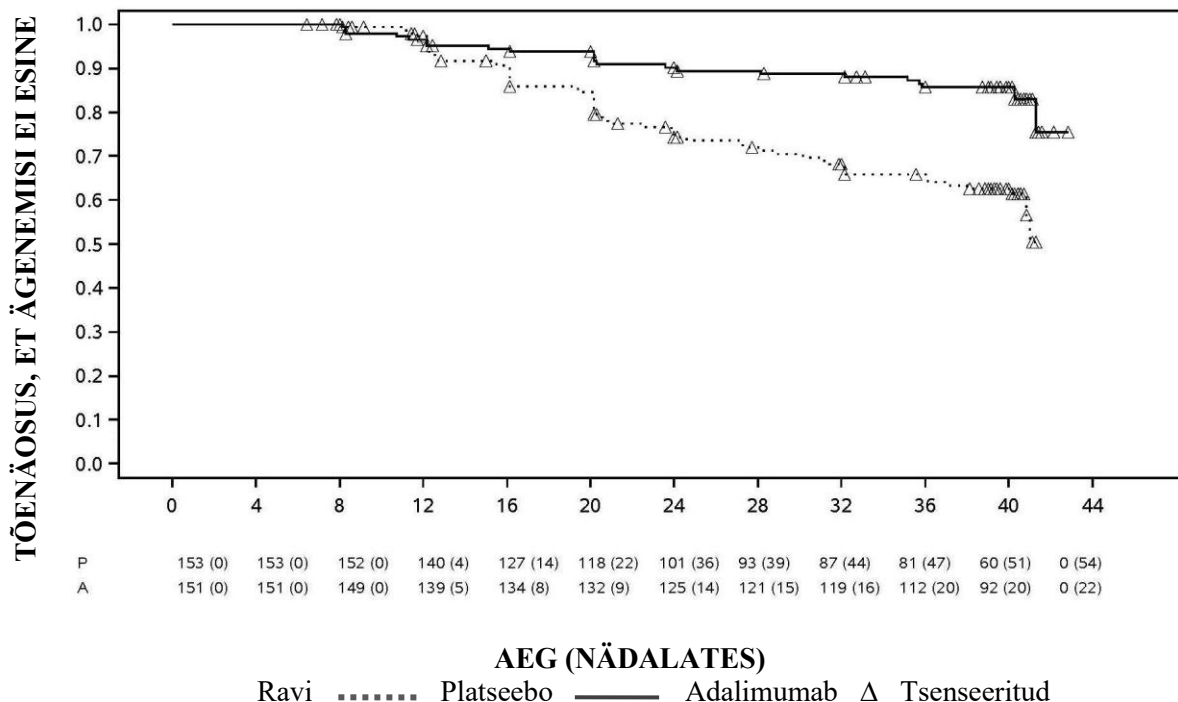
Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul.

Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valguga) tase. Patsiendid, kes saavutasid püsiva remissiooni vähemalt 12 nädalaga (N=305) (ASDAS < 1,3 16., 20., 24. ja 28. nädalal) avatud uuringuperioodil,

randomiseeriti seejärel saama jätkuvat ravi 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal (N=152) või platseebot (N=153) veel 40 nädalat topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu kogukestus 68 nädalat). Isikutel, kellel tekkis ägenemine topeltpimeda perioodi jooksul, oli lubatud üle minna vähemalt 12-nädalasele päästvale ravile 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal.

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

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



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

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

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

Tabel 14
Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

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

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

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

^c Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ancylous 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 adalimumabi ja platseebo võrdlustes.

Psoriaatilise artriit

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahe platseebokontrollitud 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 adalimumabi igal teisel nädalal.

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

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

	PsA uuring I		PsA uuring II	
Vastus	Platseebo N=162	Adalimumab N=151	Platseebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. nädal	14%	58%***	16%	39%*
24. nädal	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14%*
24. nädal	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral

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

N/A - ei ole kohaldatav

ACR vastused PsA uuringus I olid sarnased nii samaaegse ravi korral metotreksaadiga kui ka 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 adalimumabi või platseeboga ja 48. nädalal, kui kõik patsiendid osalesid adalimumabi

avatud uuringus. Kasutati modifitseeritud Sharp koguskoori (*modified total Sharp score*, mTSS), mis sisaldas ka distaalseid sõrmeliigeseid (st ei ole identne Sharp koguskooriga, mida kasutati reumatoidartriidi puhul).

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

Uuringus osalenutest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei ilmnenu radiograafilist kahjustuse süvenemist kuni 48. nädalani ($n=102$), 84%-l ei ilmnenu radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul. Adalimumabiga ravitud patsientidel esines, võrreldes platseeboga 24. ravinädalal, statistiliselt oluline paranemine füüsilises funktsioonis, hinnatuna HAQ ja tervise lühiküsimustiku (SF 36) alusel. Paranenu füüsiline funktsioon säilis avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaas

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

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

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

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

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

Tabel 16
Ps uuringu I (REVEAL) efektiivsuse tulemused 16. nädalal

	Platseebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: puhas/minimaalne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse, on leitud kui kaalutletud keskmine

^b p<0,001, adalimumab *versus* platseebo

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

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

^a p<0,001 adalimumab *versus* platseebo

^b p<0,001 adalimumab *versus* metotreksaat

^c p<0,01 adalimumab *versus* platseebo

^d p<0,05 adalimumab *versus* metotreksaat

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

233 patsienti PASI 75 tulemusega 16. ja 33. nädalal said psoriaasi uuringu I käigus jätkuvat ravi adalimumabiga 52 nädala jooksul ning jätkasid adalimumabiga 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. Mitteravi perioodil psoriaasi sümptomid naasesid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas“ või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud mitteravi perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kes said korduvravi, saavutasid PGA tulemuse „puhas“ või „minimaalne“ pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata taastekkest mitteravi perioodil (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107) patsientidest tuli haigus tagasi või ei tulnud mitteravi perioodil). Kordusravi ajal täheldati mitteravi eelsele perioodile sarnast ohutusprofiili.

Oluline paranemine 16. nädalal algtasemest, võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX-ga (uuring II) oli näidatud, kasutades DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Uuringus I paranemine füüsilise ja vaimse komponendi summaarsetes tulemustes SF-36-s olid samuti platseeboga võrreldes statistiliselt olulised.

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

Psoriaasi uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72-l patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid said algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 16 nädala jooksul. 16. nädalal saavutas statistiliselt oluliselt suurem hulk adalimumabi saanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme „puhas“ või „peaaegu puhas“, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% *versus* 4,3% ($p = 0,014$)).

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg adalimumabi, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamise hulka kuulusid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 18). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA $\geq 10\%$ [60% patsientidest] ning BSA $< 10\%$ ja $\geq 5\%$ [40% patsientidest]).

Tabel 18
Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Nädal 16 platseebokontrolliga		Nädal 26 platseebokontrolliga		Nädal 52 avatud
	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

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

Mädane hidradeniit

Adalimumabi ravi ohutust ja tõhusust hinnati juhuslikustatud topeltpimedates platseebo kontrollgrupiga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske mädase hidradeniidiga (*hidradenitis suppurativa*, HS) 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 platseebo või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. Uuringu ajal ei olnud lubatud samaaegne antibiootikumide kasutamine. Pärast 12 ravinädalat randomiseeriti perioodis A adalimumabi saanud patsiendid ühte perioodi B kolmest ravirühmast (40 mg adalimumabi igal nädalal, 40 mg adalimumabi igal teisel

nädalal või platseebo, nädalatel 12...35). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati perioodi B saama 40 mg adalimumabi igal nädalal.

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

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

Kliiniline vastus

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

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

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

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab versus platseebo

^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.

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

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

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

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

Tabel 20. Patsientide hulk^a, kes saavutasid HiSCR^b 24. ja 36. ravinädalal pärast adalimumabi iganädalase ravi muutmist 12. nädalal

	Platseebo (ravi katkestatud) N = 73	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 70	Adalimumab 40 mg igal nädalal N = 70
24. nädal	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. nädal	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Patsiendid, kellel esines pärast 12 ravinädalat vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumab 40 mg igal nädalal.

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

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

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

Crohni tõbi

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

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

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

CD uuringus I ja CD uuringus II saavutatud paranemise induktsioon ja vastuse määrad on 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	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

Tabel 22
Kliinilise paranemise ja ravivastuse säilimine
(patsientide protsent)

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline 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 adalimumab *versus* platseebo paariviisiline proportsioonide võrdlus

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

^a Nendest, kes saavad ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud vastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti, võrreldes 30% platseebogrupi patsientidega, ravivastuse 12. nädalaks. Need tulemused näitavad, et

mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

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

Haavandiline koliit

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

Uuringus UC-I randomiseeriti 390 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsienti ning neile anti kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või 80 mg adalimumabi 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. Pärast 2. nädalat said mõlema adalimumabi grupi patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 koos alamskooriga < 1) hinnati 8. nädalal.

Uuringus UC-II manustati 248 patsiendile 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal, ning 246 patsiendile manustati platseebot. Kliiniliste andmete põhjal hinnati paranemise induktsiooni 8. nädalal ning paranemise säilimist 52. nädalal.

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

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 23.

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

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

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

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

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

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

^a Nendest, kes saavad ravi alguses ka kortikosteroide

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

Ligikaudu 40% uuringus UC-II osalenud patsientidest ei olnud allunud eelnevale TNF-vastasele ravile infliksimabiga. Võrreldes TNF-vastast ravi mittesaanud patsientidega, oli neil patsientidel adalimumabi efektiivsus langenud. Patsientide hulgast, kes ei olnud eelnevale TNF-vastasele ravile allunud, saavutas 52. nädalaks remissiooni 3% platseebot ja 10% adalimumabi saanud patsientidest.

Uuringutes UC-I ja UC-II osalenud patsientidel oli võimalus osaleda pikaajalises avatud jätku-uuringus (UC-III). Osalise Mayo skoori alusel püsis 3-aastase adalimumab-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 adalimumabi raviga IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) skoori paranemine.

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

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes (vt tabel 24). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 2).

Tabel 24
Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

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

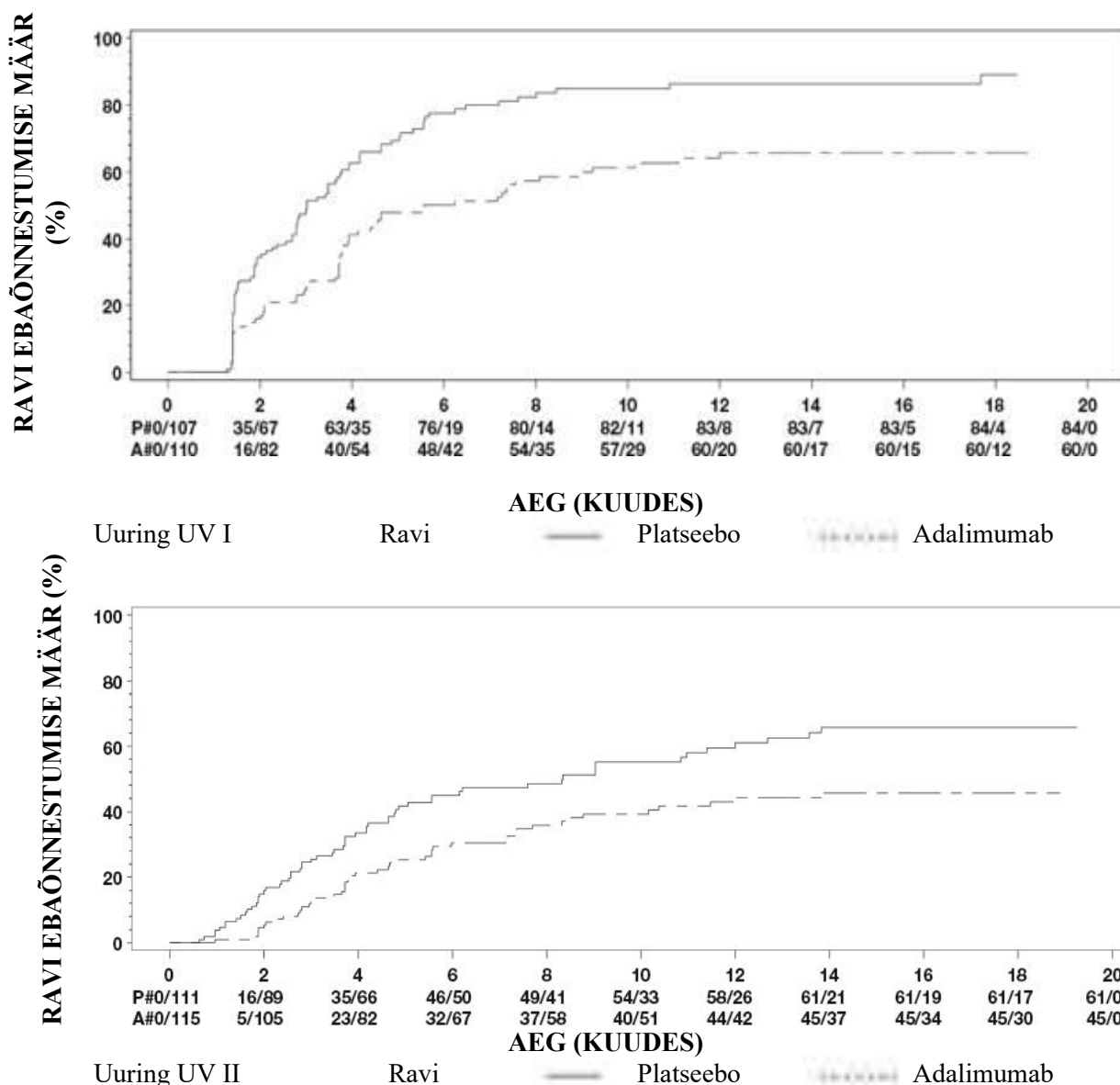
Märkus. Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

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

^b 2-poolne *p*-väärtus logaritmilisest astaktestist.

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

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



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

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

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

kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelgruppidega uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 16 nädala jooksul. Patsientide vanuseline jaotus ning väikseimad, mediaansed ja suurimad saadud annused OL LI faasis on toodud tabelis 25.

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

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

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

≥ 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 nädal 16				
Laste ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime 32 nädalat	Adalimumab/MTX (N = 38)	Platseebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Platseebo (N = 28)
Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuks ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
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 hulgast, kellel ilmnis ravivastus 16. nädalal (n=144), säilisid avatud jätku-uuringus laste ACR 30/50/70/90 vastused kuni kuue aasta jooksul patsientidel, kes said adalimumabi kogu uuringu vältel. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanusegruppi 13 kuni 17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumabiga. Neid tulemusi arvestades soovitatatakse Idacio't kasutada kombinatsioonis MTX-ga või monoteerapiiana patsientidel, kellel MTX-i kasutamine ei ole kohane (vt lõik 4.2)

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-l nädala kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m² 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 adalimumabi kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimes uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimesdale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni

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

Naastuline psoriaas lastel

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

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

Tabel 27. Laste naastulise psoriaasi efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: puhas/minimaalne ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksaat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa, HS) noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskeskuselises 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 vanusevahemikus 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) tulemus > 30 . Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

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

Tabel 30
Laste CD uuring
Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p-väärtus¹
Kortikosteroidide katkestamine	N= 33	N=38	
26. nädal	84,8%	65,8%	0,066
52. nädal	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine²	N=60	N=57	
52. nädal	30,0%	29,8%	0,983
Fistulite paranemine³	N=15	N=21	
26. nädal	46,7%	38,1%	0,608
52. nädal	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.

² Immunosuppressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele

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

Statistiliselt olulist kehamassi indeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravigrupis.

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemused

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

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

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

	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)

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

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

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

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$) 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 adalimumabi topeltpimedas rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses (tabel 32).

Tabel 32. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal

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

Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

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

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

^c Patsiendid, kes saavad enne ravi algust samaaegselt kortikosteroide

Märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.

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

Tabel 33. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

	8. nädal	
	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimaalselt 160 mg 0- nädalal ja 1. nädalal N = 47
Kliiniline paranemine PUCAI järgi	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nädal	
	Adalimumab^d Maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	Adalimumab^e Maksimaalselt 40 mg igal nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

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

^b Adalimumab 22,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

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

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

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal

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

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

3. märkus: patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks

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

Elukvaliteet

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

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

Uveiit lastel

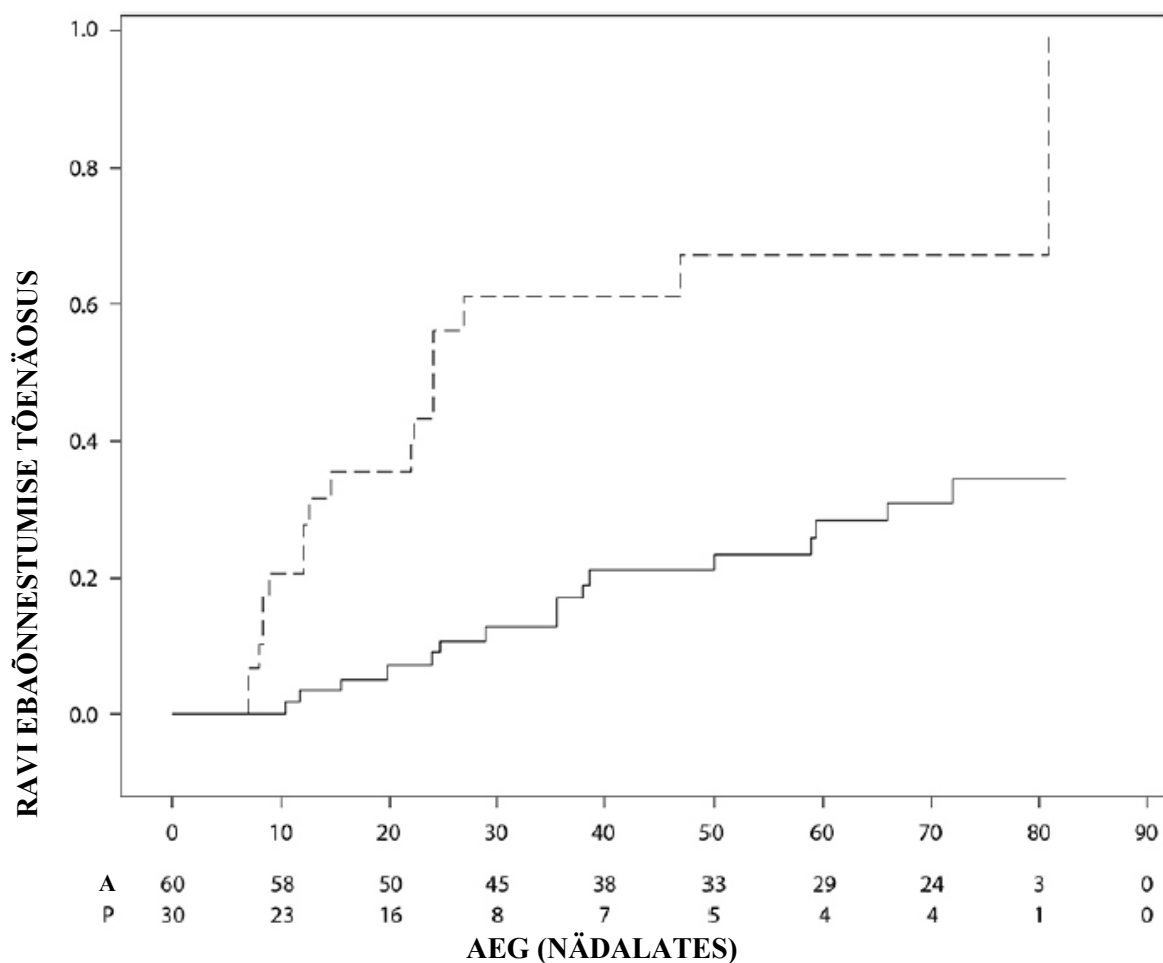
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrollitud uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 3, $P < 0,0001$ logaritmilisest astaktestist). Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboravi saanud isikutel, samas kui mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud isikutel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



Ravi ——— Platseebo - - - - - Adalimumab
Märkus. P = platseebo (ohustatute arv); A = adalimumab (ohustatute arv).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne püsikontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadiga) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon 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 vereplasmas $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumab-ravi korral ja $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) samaaegse metotreksaadi manustamise korral.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel vanuses 2 kuni < 4 aastat või vanuses 4 aastat ja vanemad ning kehakaaluga < 15 kg, kes said adalimumabi annuses 24 mg/m^2 , olid adalimumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumab-ravi korral $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m^2 (maksimaalselt 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientide adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaaluseisundi kontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal), mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumab-ravi korral $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ ja samaaegse ravi korral metotreksaadiga $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$.

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

Psoriaasiga täiskasvanud patsientidel oli keskmine madalaim püsiseisundi kontsentratsioon $5 \mu\text{g/ml}$ adalimumab monoterapiaga 40 mg igal teisel nädalal ravikuuri ajal.

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

Mädase hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, minimaalsed adalimumabi plasmakontsentratsioonid ligikaudu $7...8 \mu\text{g/ml}$ teisel ja neljandal nädalal. Keskmine tasakaaluseisundi kontsentratsioon 40 mg adalimumabi iganädalase manustamise raviskeemi korral 12...36. nädalal oli ligikaudu $8...10 \mu\text{g/ml}$.

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

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu $5,5 \mu\text{g/ml}$. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu $12 \mu\text{g/ml}$. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu $7 \mu\text{g/ml}$ täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induksiooniannus 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 $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) ja $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ patsientidel kehamassiga < 40 kg (80/40 mg).

Uuritavatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase 52. nädalal $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ standardannuse grupis ja $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ madala annuse grupis. Keskmine

minimaalne tase püsis uuritavatel, kes jätkasid adalimumab-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 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg igal nädalal) ja $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg igal nädalal).

Haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 $\mu\text{g/ml}$. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 $\mu\text{g/ml}$ täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel viis adalimumabi 80 mg küllastusannuse manustamine 0-nädalal, millele järgnes 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast, keskmiste püsikontsentratsiooni väärtuste 8...10 $\mu\text{g/ml}$ 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 CR 50 ravivastusest (EC50), oli 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1...6 $\mu\text{g/ml}$).

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

Eritumine

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

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksisuse ja genotoksisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Trehaloosdihüdraat
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumhüdroksiid ja/või äädikhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C üks kord kuni 28 päeva. Süstlit või pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 28 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Idacio 40 mg süstelahus süstlis

0,8 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on 29G õhukeseseinaline ½-tolline nõel koos lateksivaba nõelakorgiga, kolvistopper (sünteeiline kumm), pikendatud sõrmetoed ja passiivne nõelakaitse.

Pakendi suurused on:

- 2 süstlit ja 2 alkoholipadjakest
- 6 süstlit ja 6 alkoholipadjakest

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,8 ml lahust Physioject™ pen-süstlis, mis sisaldab süstlit (I tüüpi klaas). Süstlil on 29G õhukeseseinaline ½-tolline nõel koos lateksivaba nõelakorgiga ja kolvistopper (sünteeiline kumm). Pen-süstel on pärast ühekordset kasutamist äravisatav, käeshoitav mehhaaniline süstimiseseade.

Pakendi suurused on:

- 2 pen-süstlit ja 2 alkoholipadjakest
- 6 pen-süstlit ja 6 alkoholipadjakest

Kõik ravimvormid ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Idacio 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/19/1356/002

EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/19/1356/003

EU/1/19/1356/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 2. aprill 2019

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 30. oktoober 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

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

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Šveits

Gh Genhelix S.A.
Edificio Genhelix Parque Tecnológico De Julia Morros Armunia
24009 Leon
Hispaania

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Idacio 40 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiid ja/või äädikhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 süstlit

2 alkoholipadjakest

6 süstlit

6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Ava siit

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 süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1356/002

EU/1/19/1356/004

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Idacio 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

SÜSTEL/SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Idacio 40 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiid ja/või äädikhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
2 pen-süstlit
2 alkoholipadjakest
6 pen-süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks

Ava siit

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 pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1356/003

EU/1/19/1356/005

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Idacio 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Idacio 40 mg süstevedelik
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Idacio 40 mg süstelahus süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutuslast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Idacio'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast seda, kui saite (või teie laps sai) viimase Idacio süste.
- 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 Idacio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Idacio kasutamist
3. Kuidas Idacio't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Idacio't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Idacio ja milleks seda kasutatakse

Idacio sisaldab toimeainet adalimumab. See on ravim, mis mõjutab teie keha immuunsüsteemi (kaitsevõimet).

Idacio't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

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

Adalimumabi sihtmärgiks on teine proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa) ja mida eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfaga, blokeerib Idacio selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Idacio't kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Idacio reumatoidartriidi raviks.

Idacio't võib kasutada raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaadi ravita.

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

Tavaliselt kasutatakse Idacio't koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Idacio't kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

Idacio't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse patsiendile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse patsiendile polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Idacio't.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Idacio't kasutatakse nende haiguste raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio't.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Idacio't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Idacio pidurdab haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

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

Idacio't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Idacio't kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale manustatavad ravimid ja ravi UV-valgusega ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärpõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa*’ks) on kauakestev 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.

Idacio’t kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Idacio toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Idacio.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on soolestiku põletikuline haigus.

Idacio’t kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio’t.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline soolehaigus.

Idacio’t kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6 kuni 17 aastat. Kui teil on haavandiline koliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio’t.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

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

Idacio’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.

2. Mida on vaja teada enne Idacio kasutamist

Idacio’t ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või teised oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud immuunsüsteemi nõrkusega). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Idacio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Idacio't süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Idacio kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal Idacio'ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsisemad, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavaliste mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). 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 soovitada teil ravi Idacio'ga ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (Tb)

- Kuna adalimumabiga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosi juhte, kontrollib arst teid enne Idacio'ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliinist). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriks arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest kohe oma arsti.

Reisimine/korduv infektsioon

- Rääkige oma arstile, kui te olete elanud või reisunud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on sagedased.
- Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

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

Vanus üle 65 aasta

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Idacio võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Idacio'ga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist

tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Kirurgia või hambaraviprotseduurid

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, rääkige oma arstile, et te kasutate Idacio't. Teie arst võib soovitada ravi Idacio'ga ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus, nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos) (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), siis otsustab arst, kas te tohite Idacio't kasutada või ravi Idacio'ga jätkata. Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad haigust tekitavate viiruste või bakterite nõrgestatud elusvorme. Neid ei tohi manustada ravi ajal Idacio'ga, sest need võivad põhjustada infektsioone. Enne mis tahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimalusel teostatakse lastel kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised enne Idacio'ga ravi alustamist. Kui te saite raseduse ajal Idacio'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 Idacio-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

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

Palavik, verevalumid, veritsused või kahvatu jume

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

Vähk

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud kasvaja. Tõsise reumatoidartriidiga inimestel, kes on haigust pikka aega põdenud, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi ja leukeemia (vere ja luuüdi rakke kahjustavad vähkkasvajad) tekkeks. Kui te võtate Idacio't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvaja tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriini sisaldavate ravimitega. Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Idacio'ga.
- Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaja. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustuse kolded või muutub vanade nahamoodustiste või kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.

- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.
- Harvadel juhtudel võib ravi Idacio'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 Idacio kasutamist.
- Ärge manustage Idacio't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstlit ega 40 mg pen-süstlit, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Idacio

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

Idacio't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Idacio't kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Anakinra või abatasepti kombinatsiooni adalimumabi või mõne muu TNF antagonistiga ei ole soovitatav võimaliku suurenenud riski tõttu infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide ja muude võimalike farmakoloogiliste koostoimete tekkeks. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.

Teil on soovitatav hoiduda rasestumisest ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Idacio kasutamise ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast Idacio süstet. Kui te rasestute, peate pöörduma oma arsti poole.

Idacio't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusueuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Idacio't võib kasutada imetamise ajal.

Kui te saate raseduse ajal Idacio'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 ravist Idacio'ga (lisateavet vaadake vaktsineerimise lõigust).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Idacio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Idacio manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Idacio sisaldab naatriumi

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

Idacio sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 1,0 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Idacio'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.

Idacio't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Idacio soovitatavad annused iga kinnitatud näidustuse puhul on esitatud alljärgnevas tabelis. Idacio ei ole saadaval patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg. Kui vajalik on teistsugune annus, tuleb kasutada teisi adalimumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis seda võimaldavad.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse ravi ajal Idacio'ga metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Idacio't manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal Idacio'ga metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Idacio't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), seejärel manustatakse 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannust. Jätkake Idacio süstimist senikaua, kui arst on teile öelnud.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, 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 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg iga kahe nädala järel.	Ei rakendata

Mädane higinäärpõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena samal päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine iga kahe nädala järel.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat mõju, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata esimese annusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.*

*Idacio on saadaval ainult 40 mg süstlis ja 40 mg pen-süstlis. Seega ei ole võimalik manustada Idacio't patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena kahel järjestikusel päeval) ja seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval).	Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

	Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	
Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. Te peate jätkama Idacio süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.	Idacio-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Idacio't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Idacio't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksadiga.

Manustamisviis ja -tee

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

Täpne juhend Idacio süstimiseks on lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Idacio't rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite Idacio't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning selgitage talle, et süstisite ettenähtust rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Idacio't kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Idacio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgneb annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks annust unustanud.

Kui te lõpetate Idacio kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega, ent mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda kuni 4 kuu jooksul või kauemgi pärast viimast Idacio süstet.

Otsige kiiresti arstiabi, kui te märkate mis tahes järgnevat allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnust:

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

Rääkige oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate midagi järgnevat:

- infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus, köha;
- närvisüsteemi probleemide sümptomid, nagu torkimistunne, tuimus, kahelinägemine, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu külm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Adalimumabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (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;
- tundlikkusehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;

- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (tunne, nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (hüübinud verest tingitud kõva paistetus);
- 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 (vedelikupeetus kehas, mis põhjustab kudede paisumist);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

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

- ebataavalised infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid), mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud;
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina, mida nimetatakse sarkoidoosiks);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmislangus, sumu kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluu 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 (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (immuunhaigus, sh naha, südame, kopsude, liigese ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- raske allergiline reaktsioon koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silma nägemisnärvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni taasägenemine;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohlik reaktsioon gripitaoliste sümptomite ja villistuva nahalööbega);
- 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 adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Need on:

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

- valgeliblede madal tase veres;
- punaliblede madal tase veres;
- tõusnud lipiidide tase veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

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 sisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Idacio't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Idacio süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 28 päeva, valguse eest kaitstult.

Kui süstel on kord juba külmkapist toatemperatuurile välja võetud, **tuleb see ära kasutada 28 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal süstel esmakordselt külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Idacio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks süstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

- Teised koostisosad on jää-äädikhape, trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiid ja/või äädikhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Idacio välja näeb ja pakendi sisu

Idacio 40 mg süstelahus (süstevedelik) süstlis on saadaval steriilse selge värvitu lahusena, mis sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

Idacio süstel on klaasist süstal koos nõelakaitse ja sõrmetoega. Igas pakendis on 2 või 6 süstlit ja 2 või 6 alkoholipadjakest.

Idacio on saadaval süstlis ja pen-süstlis.

Müügiloo hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhend kindlasti läbi ja veenduge, et olete sellest aru saanud ja järgite seda, enne kui hakkate endale Idacio't süstima. Enne esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas Idacio süstlit õigesti ette valmistada ja sellega süstida. Mis tahes küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

7. Kasutusjuhend

Idacio[®]

Ühekordselt kasutatav süstel
(adalimumab) subkutaanseks
süstimiseks
40 mg



Märkus: pildid on illustratiivsed

Lugege see kasutusjuhend hoolikalt lõpuni, enne kui alustate Idacio süstli kasutamist.

Oluline teave

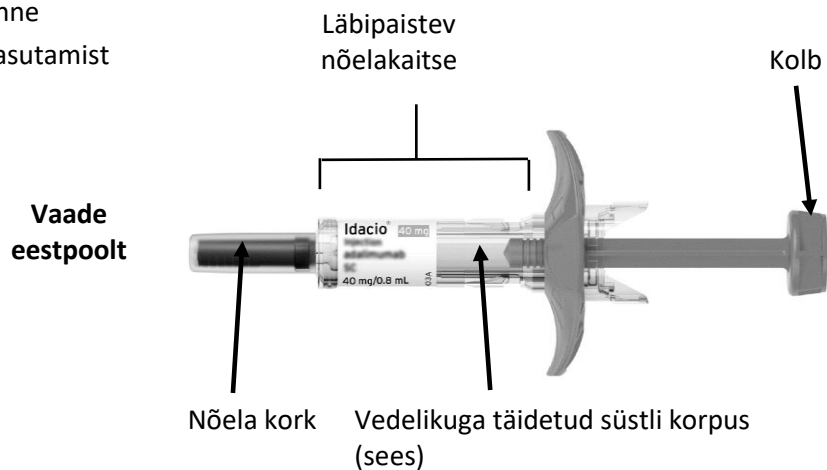
- Kasutage Idacio süstlit üksnes pärast seda, kui teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud, kuidas süstlit õigesti kasutada.
- Idacio on ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstel.
- Idacio süstlil on läbipaistev nõelakaitse, mis katab nõela pärast süstamise lõpetamist.
- Alla 12-aastastel lastel ei ole lubatud ennast ise süstida. Neid peab süstima väljaõppe saanud täiskasvanu.
- Hoidke Idacio süstel ja teravate esemete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- **Ärge** raputage. Raputades võite rikkuda süstli ja ravimi.
- **Ärge** kasutage Idacio süstlit, kui vedelik on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on väikesi osakesi või helbeid. Vedelik peab olema selge ja värvitu.
- **Ärge** proovige aktiveerida läbipaistvat nõelakaitset enne süstimist.
- **Ärge** pistke oma sõrmi läbipaistva nõelakaitse avasse.
- **Ärge** kasutage Idacio süstlit, kui see on olnud külmunud või jäänud otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** kasutage Idacio süstlit, kui see on maha kukkunud või purunenud, sest süstel võib olla katki, ehkki te ei näe seda. Selle asemel kasutage uut süstlit.

Säilitamistingimused

- Hoidke süstel originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke süstel külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Vajadusel, näiteks reisides, võib üksikut süstlit hoida toatemperatuuril kuni 28 päeva.

Tutvuge Idacio süstliga

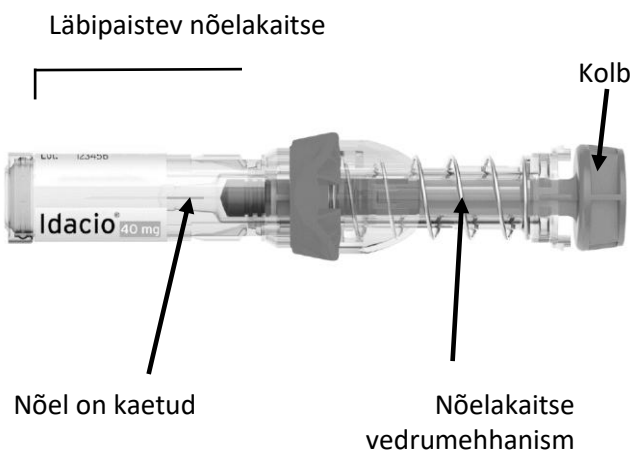
Enne
kasutamist



Vaade tagantpoolt



Pärast
kasutamist



1. samm. Tehke ettevalmistused süstimiseks

Igas Idacio süstlite karbis on kaks või kuus süstlit.

1.1 Seadke hästi valgustatud kohas valmis puhas tasane aluspind, näiteks laud või tööpind.

1.2 Teil läheb tarvis ka (joonis A):

- alkoholipadjakest (on karbis kaasas);
- vati- või marlitupsu ja
- teravate esemete konteinerit.

Avage teravate esemete konteiner, nii et see on kasutamiseks valmis.

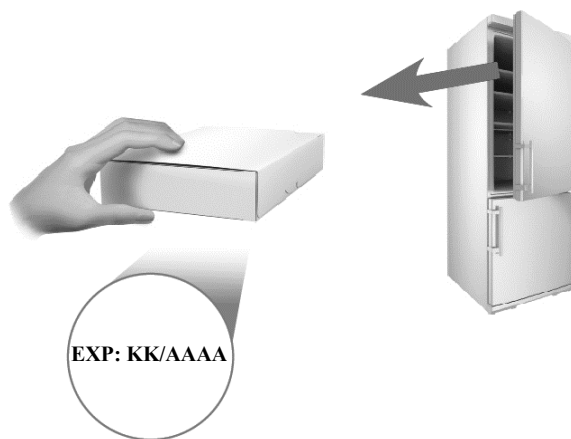


Joonis A

1.3 Võtke karp külmkapist välja (joonis B).

1.4 Kontrollige karbi tagaküljelt kõlblikkusaega (joonis B).

Hoiatus. Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas.



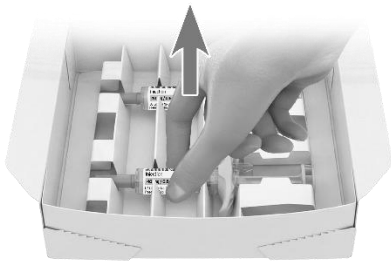
Joonis B

1.5 Ettevaatust! Ärge võtke süstlit kätte hoides kolvist või nõela korgist. Sedasi võite rikkuda süstli või aktiveerida läbipaistva nõelakaitse.

Võtke süstel originaalkarbist välja nii:

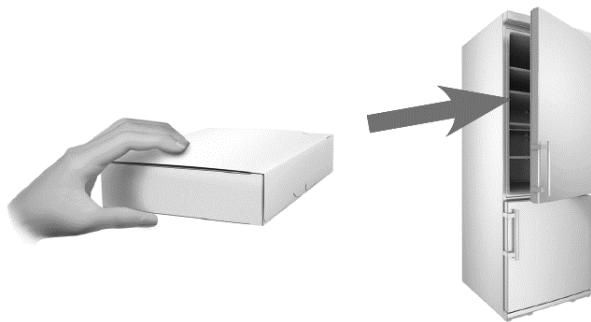
- võtke kahe sõrmega kinni läbipaistva nõelakatte keskosast;
- tõstke süstel otse üles, pakendist välja (joonis C).

Asetage see puhtale tasasele aluspinnale.



Joonis C

1.6 Pange allesjäänud süstel (süstlid) originaalkarbis tagasi külmkappi (joonis D). Kasutamata süstli(te) säilitamise kohta lugege infot säilitamistingimuste lõigust.



Joonis D

1.7 Jätke süstel 30 minutiks toatemperatuuril seisma, et ravim saaks üles soojeneda. Külma ravimi süstimine võib olla valus (joonis E).



Joonis E

Hoiatus. Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuuma veega või otsese päikesevalguse käes.

Hoiatus. Ärge võtke nõela korki ära sel ajal, kui süstel soojeneb toatemperatuurini.

2. samm. Peske käed

2.1 Peske käed hoolikalt seebi ja veega (joonis F) ning kuivatage käed.

Hoiatus. Ka siis, kui kasutate kindaid, tuleb ikkagi käed puhtaks pesta.

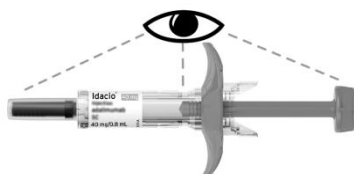


Joonis F

3. samm. Kontrollige süstlit

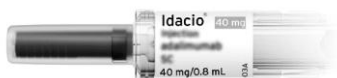
3.1 Kontrollige süstlit ja veenduge, et:

- süstel, läbipaistev nõelakaitse ja nõela kork on terved - kriimustusteta ja rikkumata (joonis G);



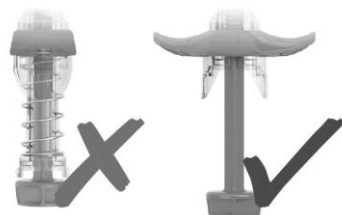
Joonis G

- nõela kork on kindlalt kinnitunud (joonis H);



Joonis H

- nõelakaitse vedrumehhanism ei ole välja tulnud (joonis I).



Joonis I

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui see on mis tahes viisil rikutud.

Selline süstel tuleb visata teravate esemete konteinerisse. Seejärel võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

3.2 Kontrollige süstlis olevat vedelikku ja veenduge, et:

- vedelik on selge, värvitu ega sisalda väikseid osakesi (joonis J).

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui vedelikus on nähtavaid osakesi või see on muutunud häguseks, selle värv on muutunud või see sisaldab helbeid.



Joonis J

3.3 Kontrollige süstli silti ja veenduge, et:

- süstlil on nimi Idacio (joonis K);
- süstlil märgitud kõlblikkusaeg ei ole möödunud (joonis K).



Joonis K

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit, kui:

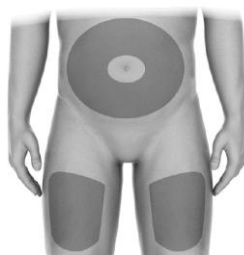
- süstlil olev nimi ei ole Idacio;
- süstlil märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.

Sel juhul visake süstel teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

4. samm. Valige süstekoht

4.1 Valige välja süstekoht (joonis L):

- reie ülaosas;
- kõhul (süstige vähemalt 5 sentimeetrit nabast eemale).



Joonis L

4.2 Valige iga kord erinev süstekoht (vähemalt 2,5 sentimeetri kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust või teisi nahaprobleeme.

Hoiatus. Ärge süstige piirkonda, mis on valus (hell), verevalumitega, punetav, kõva, armistunud või kus teil on venitusarmid.

Hoiatus. Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige psoriaasikoldesse või punetavatesse, paksenenud, turses või ketendavatesse laikudesse.

5. samm. Puhastage süstekoht

5.1 Puhastage süstekoha nahk, pühkides seda alkoholipadjakesega (joonis M)

Hoiatus. Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enam pärast puhastamist.



Joonis M

6. samm. Süstige

6.1 Võtke nõela kork ära

- Võtke süstel alati kätte nii, et hoiate seda läbipaistvast nõelakaitsest.
- Hoidke süstlit suunaga üles ja tõmmake nõela kork otse ära (joonis N).



Joonis N

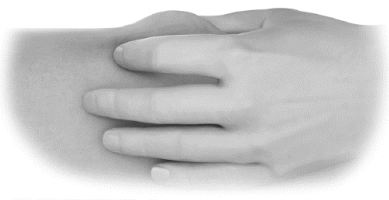
Võite näha nõela otsas vedelikutilkku.

- Visake nõela kork ära.

Hoiatus. Ärge puudutage nõela.

6.2 Tõmmake nahk volti

- Hoidke süstlit käes nagu pliiatsit.
- Teise käega tõmmake nahk õrnalt volti (ilma pigistamata), et te ei süstiks kogemata ravimit lihasesse (joonis O).



Joonis O

6.3 Torgake nõel sisse

- Kiire järsu liigutusega lükake nõel kogupikkuses naha sisse 45° kuni 90° nurga all (joonis P).



Joonis P

- Pärast nõela naha sisse torkamist vabastage volti tõmmatud nahk.

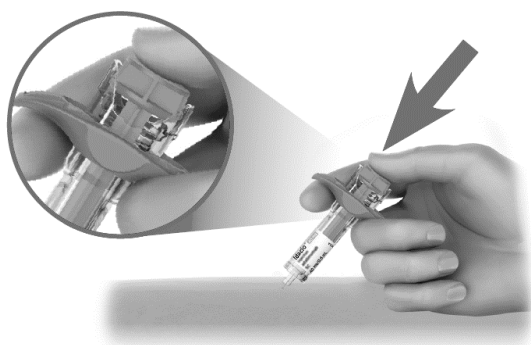
6.4 Süstige

- Vajutage pöidlaga kolvile ja suruge see ettevaatlikult lõpuni süstlisse (joonis Q).



Joonis Q

- Vajutage veel viimast korda kolvile, veendumaks, et olete süstinud kogu annuse (joonis R).
- Hoidke süstlit kindlalt sama nurga all, seda liigutamata (joonis R).



Joonis R

Ärge tõmmake nõela kohe nahast välja, kui kolb on lõpuni sisse lükatud.

Tõstke põial aeglaselt üles.

See võimaldab nõelal liikuda tagasi läbipaistvasse nõelakaitssesse, mis katab kogu nõela (joonis S).



Joonis S

Hoiatus. Helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui:

- te ei süstinud kogu annust või
- läbipaistev nõelakate ei aktiveerunud pärast süstimist.

Hoiatus. Ärge kasutage süstlit uuesti, kui teil õnnestus süstida vaid osa annusest.

Ärge proovige panna nõelale korki tagasi, sest võite sedasi ennast nõelaga torgata.

6.5 Kui süstekohal on verd või vedelikku, suruge vati- või marlitupsuga kergelt nahale (joonis T).



Joonis T

7. samm. Visake süstel minema

7.1 Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (joonis U).



Joonis U

Hoiatus. Hoidke oma teravate esemete konteiner laste eest kättesaamatus kohas.

Hoiatus. Ärge visake süstlit minema koos olmejäätmetega.

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada mõnda majapidamises leiduvat konteinerit, mis on:

- toodetud tugevast ja vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav torkekindla kaanega, mis ei lase teravatel esemetel konteinerist välja tungida;
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel ja
- õigesti märgistatud - teavitab konteineris olevatest ohtlikest jäätmetest.

7.2 Kui teie teravate esemete konteiner on peaaegu täis, siis peate järgima kohalikke jäätmekäitluse nõudeid, et vabaneda oma teravate esemete konteinerist.

Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete konteinerit.

8. samm. Kirjutage üles süstimise andmed

8.1 Et teil oleks kergem meeles pidada, millal ja kuhu te peate tegema järgmise süste, kirjutage üles süstimise kuupäevad ja kasutatud süstekohad (joonis V).



Joonis V

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Idacio 40 mg süstelahus pen-süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Idacio'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast seda, kui saite (või teie laps sai) viimase Idacio süste.
- 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 Idacio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Idacio kasutamist
3. Kuidas Idacio't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Idacio't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Idacio ja milleks seda kasutatakse

Idacio sisaldab toimeainet adalimumab. See on ravim, mis mõjutab teie keha immuunsüsteemi (kaitsevõimet).

Idacio't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
- entesiidiga seotud artriit
- anküloseeriv spondüliit
- anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- psoriaatiline artriit
- psoriaas
- mädane higinäärpõletik
- Crohni tõbi
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne soonkestapõletik

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

Adalimumabi sihtmärgiks on teine proteiin, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktoriks (TNFalfa) ja mida eespool loetletud põletikuliste haiguste puhul esineb organismis suurtes kogustes. Seondudes TNFalfa-ga, blokeerib Idacio selle ja vähendab nende haigustega kaasnevat põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Idacio't kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Idacio reumatoidartriidi raviks.

Idacio't võib kasutada raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelneva metotreksaadi ravita.

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

Tavaliselt kasutatakse Idacio't koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Idacio't kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

Idacio't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2...17-aastastel lastel ja noorukitel ning entesiidiga seotud artriidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse patsiendile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse patsiendile polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Idacio't.

Anküloseeriv spondüliit ja anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Idacio't kasutatakse nende haiguste raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio't.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Idacio't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel.

Idacio pidurdab haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab füüsilist funktsiooni.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

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

Idacio't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Idacio't kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4...17 aastat, kellel nahale

manustatavad ravimid ja ravi UV-valgusega ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärpõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa* 'ks) on kauakestev 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.

Idacio't kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Idacio toimetel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Esmalt määratakse teile teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, määratakse teile Idacio.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on soolestiku põletikuline haigus.

Idacio't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio't.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Idacio't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6 kuni 17 aastat. Kui teil on haavandiline koliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravi nende ravimitega ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Idacio't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad. See põletik põhjustab nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Idacio toimetel põletik väheneb.

Idacio'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.

2. Mida on vaja teada enne Idacio kasutamist

Idacio't ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloos, sepsis (veremürgistus) või teised oportunistlikud infektsioonid (ebatavalised infektsioonid, mis on seotud immuunsüsteemi nõrkusega). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Idacio kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Allergiline reaktsioon

- Kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega, nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Idacio't süstige ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teil esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Idacio kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal Idacio'ga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsisemad, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt või teised ebatavaliste mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ja sepsis (veremürgistus). 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 soovitada teil ravi Idacio'ga ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos (Tb)

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

Reisimine/korduv infektsioon

- Rääkige oma arstile, kui te olete elanud või reisunud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on sagedased.
- Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

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

Vanus üle 65 aasta

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

Kirurgia või hambaravi protseduurid

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, rääkige oma arstile, et te kasutate Idacio't. Teie arst võib soovitada ravi Idacio'ga ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus, nagu *sclerosis multiplex* (hulgiskleroos) (haigus, mis kahjustab närve ümbritsevat kaitsekihti), siis otsustab arst, kas te tohite Idacio't kasutada või ravi Idacio'ga jätkata. Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud vaktsiinid sisaldavad haigust tekitavate viiruste või bakterite nõrgestatud elusvorme. Neid ei tohi manustada ravi ajal Idacio'ga, sest need võivad põhjustada infektsioone. Enne mis tahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et võimalusel teostatakse lastel kõik eakohased plaanipärased immuniseerimised enne Idacio'ga ravi alustamist. Kui te saite raseduse ajal Idacio'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 Idacio-ravist, et nad saaksid otsustada, millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

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

Palavik, verevalumid, veritsused või kahvatu jume

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

Vähk

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNFalfa blokaatoreid kasutavatel lastel ja täiskasvanutel teatud kasvaja. Tõsise reumatoidartriidiga inimestel, kes on haigust pikka aega põdenud, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi ja leukeemia (vere ja luuüdi rakke kahjustavad vähkkasvajad) tekkeks. Kui te võtate Idacio't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvaja tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või merkaptopuriini sisaldavate ravimitega. Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Idacio'ga.

- Lisaks on adalimumabi kasutataval patsientidel täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustuse kolded või muutub vanade nahamoodustiste või kahjustuskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFalfa blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFalfa blokaatoriga on teile sobiv.
- Harvadel juhtudel võib ravi Idacio'ga põhjustada luupuselaadset sündroomi. Pöörduge arstile, kui tekivad sümptomid, nagu püsiv selge põhjusteta lööve, palavik, liigesevalu või väsimus.

Lapsed ja noorukid

- Vaksineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaksineerimised, enne kui alustate Idacio kasutamist.
- Ärge manustage Idacio't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstlit ega 40 mg pen-süstlit, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Idacio

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

Idacio't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega, sh mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d).

Suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks ei tohi Idacio't kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Anakinra või abatasepti kombinatsiooni adalimumabi või mõne muu TNF antagonistiga ei ole soovitatav võimaliku suurenenud riski tõttu infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide ja muude võimalike farmakoloogiliste koostoimete tekkeks. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.

Teil on soovitatav hoiduda rasestumisest ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Idacio kasutamise ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast Idacio süstet. Kui te rasestute, peate pöörduma oma arsti poole.

Idacio't tohib raseduse ajal kasutada üksnes vajaduse korral.

Rasedusuuringu alusel ei esinenud suuremat sünnidefektide riski, kui ema sai raseduse ajal ravi adalimumabiga, võrreldes rasedustega, kui sama haigusega emad ei saanud ravi adalimumabiga.

Idacio't võib kasutada imetamise ajal.

Kui te saate raseduse ajal Idacio't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaksineerimist oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele teie raseduse aegsest ravist Idacio'ga (lisateavet vaadake vaksineerimise lõigust).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Idacio mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Idacio manustamist võib tekkida tunne, nagu tuba pöörleks (vertiigo), ja nägemishäireid.

Idacio sisaldab naatriumi

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

Idacio sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,8 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 1,0 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Idacio'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.

Idacio't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Idacio soovitatavad annused iga kinnitatud näidustuse puhul on esitatud alljärgnevas tabelis. Idacio ei ole saadaval patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg. Kui vajalik on teistsugune annus, tuleb kasutada teisi adalimumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis seda võimaldavad.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või anküloseeriva spondüliidi radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkatakse ravi ajal Idacio'ga metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Idacio't manustada üksinda. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal Idacio'ga metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Idacio't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Entesiidiga seotud artriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	40 mg igal teisel nädalal	Ei rakendata

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), seejärel manustatakse 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannust. Jätkake Idacio süstimist senikaua, kui arst on teile öelnud.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, 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 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg iga kahe nädala järel.	Ei rakendata

Mädane higinäärpõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena samal päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine iga kahe nädala järel.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg. Kui on tarvis kiiremat mõju, võib teie arst määrata algannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata esimese annusena 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.*

*Idacio on saadaval ainult 40 mg süstlis ja 40 mg pen-süstlis. Seega ei ole võimalik manustada Idacio't patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena kahel järjestikusel päeval) ja seejärel 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval).	Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

	Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	
Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Algannus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ravimit ja millal manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus 80 mg (kahe 40 mg süstena), millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannust. Te peate jätkama Idacio süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.	Idacio-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Idacio't võib kasutada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist. Idacio't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

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

Täpne juhend Idacio süstimiseks on lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Idacio't rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite Idacio't kogemata sagedamini kui ette nähtud, helistage oma arstile või apteekrile ning selgitage talle, et süstisite ettenähtust rohkem ravimit. Võtke endaga alati kaasa selle ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Idacio't kasutada

Kui te unustate end süstida, manustage Idacio järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage tavalisel ettenähtud ajal, nagu te ei oleks annust unustanud.

Kui te lõpetate Idacio kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Ent mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ja

vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda kuni 4 kuu jooksul või kauemgi pärast viimast Idacio süstet.

Otsige kiiresti arstiabi, kui te märkate mis tahes järgnevat allergilise reaktsiooni või südamepuudulikkuse tunnust:

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

Rääkige oma arstile niipea kui võimalik, kui märkate midagi järgnevast:

- infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel, nõrkus või väsimus, köha;
- närvisüsteemi probleemide sümptomid, nagu torkimistunne, tuimus, kahelinägemine, käte või jalgade nõrkus;
- nahavähi tunnused, nagu kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Adalimumabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (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;
- tundlikkusehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvi juure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo (tunne, nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;

- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (hüübinud verest tingitud kõva paistetus);
- 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 (vedelikupeetus kehas, mis põhjustab kudede paisumist);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

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

- ebataavalised infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid), mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud;
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopsu, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini seisundina, mida nimetatakse sarkoidoosiks);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmislangus, 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 (paistetus);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;

- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (immuunhaigus, sh naha, südame, kopsude, liigete ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- raske allergiline reaktsioon koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu optilise (silma)närvi põletik ja Guillaini-Barré sündroom, seisund, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- sooleulgustus (auk sooleseinas);
- hepatiit (maksapõletik);
- B-hepatiidi infektsiooni taasägenemine;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (eluohtlik reaktsioon gripitaoliste sümptomite ja villistuva nahalööbega);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetus);
- 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 adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Need on:

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

- valgeliblede madal tase veres;
- punaliblede madal tase veres;
- tõusnud lipiidide tase veres;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

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 sisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide tase.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Idacio't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut Idacio pen-süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 28 päeva, valguse eest kaitstult.

Kui pen-süstel on kord juba külmkapist toatemperatuurile välja võetud, **tuleb see ära kasutada 28 päeva jooksul või ära visata**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.

Märkige üles kuupäev, millal pen-süstel esmakordselt külmkapist välja võeti, ning kuupäev, pärast mida tuleb see ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Idacio sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiid ja/või äädikhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Idacio välja näeb ja pakendi sisu

Idacio 40 mg süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis on saadaval steriilse selge värvitu lahuseks, mis sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.

Idacio pen-süstel sisaldab Idacio süstlit. Igas pakendis on 2 või 6 pen-süstlit ja 2 või 6 alkoholipadjakest.

Idacio on saadaval süstlis ja pen-süstlis.

Müügiloa hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

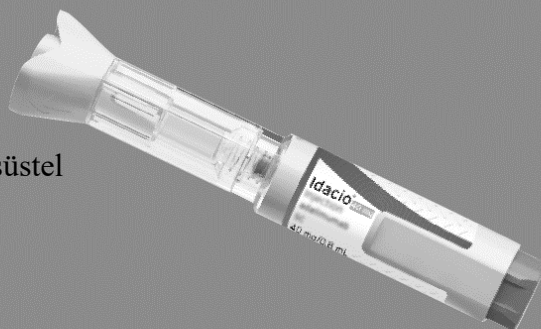
7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhend kindlasti läbi ja veenduge, et olete sellest aru saanud ja järgite seda, enne kui hakkate endale Idacio't süstima. Enne esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile näitama, kuidas Idacio pen-süstlit õigesti ette valmistada ja sellega süstida. Mis tahes küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

7. Kasutusjuhend

Idacio®

Ühekordselt kasutatav pen-süstel
(adalimumab)
subkutaanseks süstimiseks
40 mg



Märkus: pildid on illustratiivsed

Lugege see kasutusjuhend hoolikalt lõpuni, enne kui alustate Idacio pen-süstli kasutamist.

Oluline teave

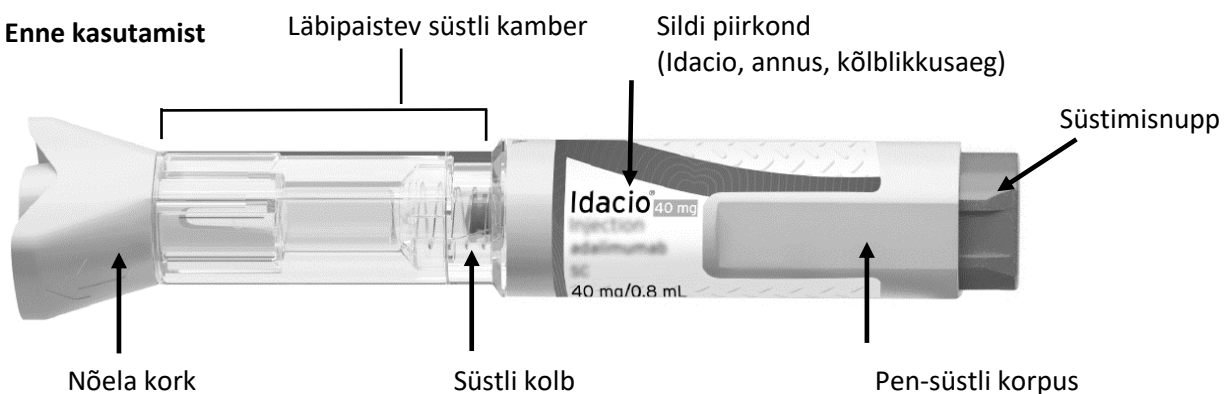
- Kasutage Idacio pen-süstlit üksnes siis, kui teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud, kuidas süstlit õigesti kasutada.
- Idacio pen-süstel on valmis kasutamiseks ühekordse pen-süstlina, et manustada teile kogu adalimumabi annus.
- Süstides kasutage alati võtteid, mida teie tervishoiutöötaja on teile õpetanud.
- Alla 12-aastastel lastel ei ole lubatud ennast ise süstida. Neid peab süstima väljaõppe saanud täiskasvanu.
- Hoidke Idacio pen-süstel laste eest kättesaamatus kohas.
- **Ärge** pistke oma sõrmi nõelalihvi avasse.
- **Ärge** kasutage Idacio pen-süstlit, kui see on olnud külmunud või jäänud otsese päikesevalguse kätte.
- Rääkige oma tervishoiutöötajale, kui teil on mis tahes küsimusi või probleeme.

Säilitamistingimused

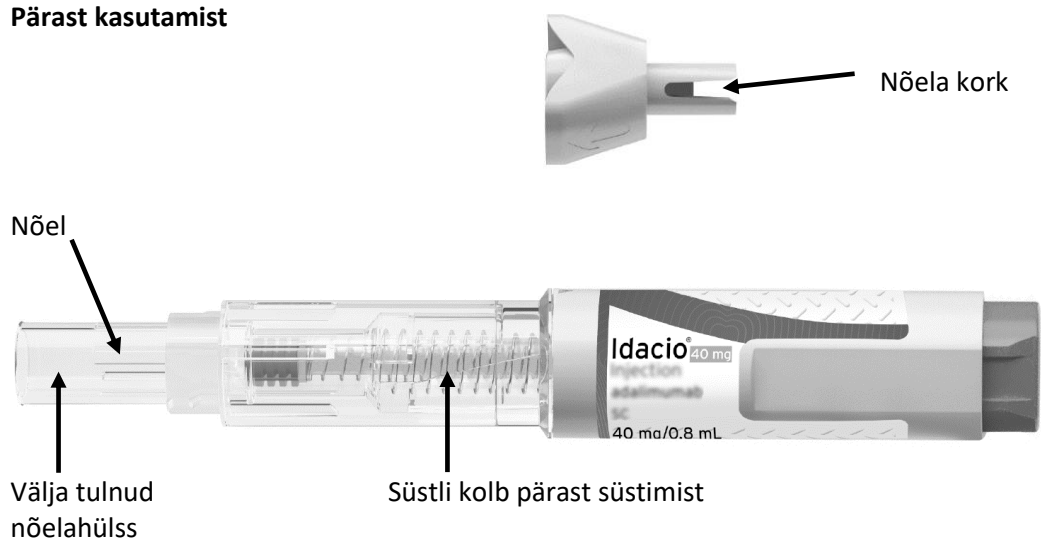
- Hoidke pen-süstel originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pen-süstel külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Vajadusel, näiteks reisides, võib üksikut pen-süstlit hoida toatemperatuuril kuni 28 päeva.

Tutvuge Idacio pen-süstliga

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



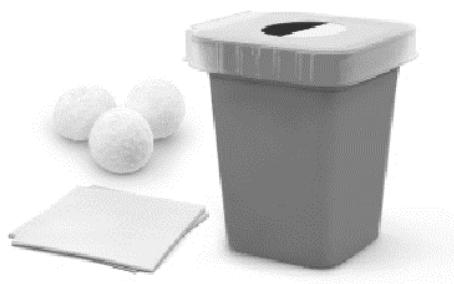
1. samm. Tehke ettevalmistused süstimiseks

Igas Idacio pen-süstlite karbis on kaks või kuus pen-süstlit.

1.1 Seadke hästi valgustatud kohas valmis puhas tasane aluspind, näiteks laud või tööpind.

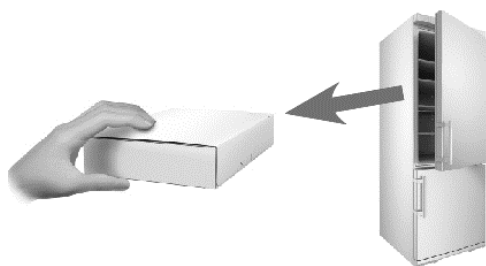
1.2 Teil läheb tarvis ka (joonis A):

- alkoholipadjakest (on karbis kaasas);
- vati- või marlitupsu ja
- teravate esemete konteinerit.



Joonis A

1.3 Võtke karp külmkapist välja (joonis B).



Joonis B

1.4 Kontrollige karbi tagaküljelt kõlblikkusaega (joonis C).

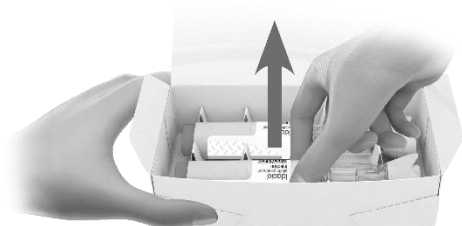


Joonis C

Hoiatus. Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas.

1.5 Võtke pen-süstel originaalkarbist välja:

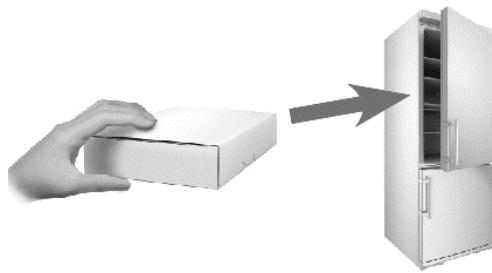
- võtke kahe sõrmega kinni sildi piirkonnast;
- tõstke pen-süstel otse üles, pakendist välja (joonis D).



Joonis D

Asetage see puhtale tasasele aluspinnale.

1.6 Pange allesjäänud pen-süstel (pen-süstlid) originaalkarbis tagasi külmkappi (joonis E).



Joonis E

Kasutamata pen-süstli(te) säilitamise kohta lugege infot säilitamistingimuste lõigust.

1.7 Jätke pen-süstel 30 minutiks toatemperatuuril seisma, et ravim saaks üles soojeneda (joonis F).



Joonis F

Külma ravimi süstimine võib olla valus.

Hoiatus. Ärge soojendage pen-süstlit ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuuma veega või otsese päikesevalguse käes.

Hoiatus. Ärge võtke nõela korki ära enne, kui olete valmis süstima.

2. samm. Peske käed

2.1 Peske käed seebi ja veega (joonis G) ning kuivatage käed hoolikalt.

Hoiatus. Ka siis, kui kasutate kindaid, tuleb ikkagi käed puhtaks pesta.



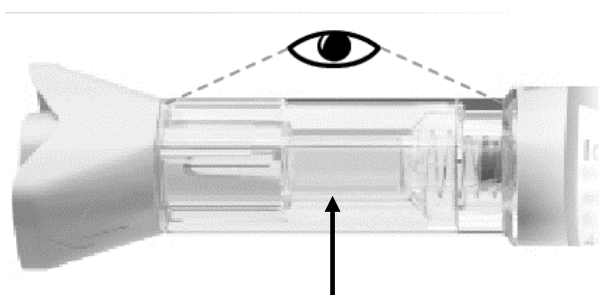
Joonis G

3. samm. Kontrollige pen-süstlit

3.1 Kontrollige läbipaistvas kambris olevat süstlit ja veenduge, et:

- vedelik on selge, värvitu ega sisalda nähtavaid osakesi (joonis H);
- klaasist süstel ei ole mõranenud ega katki (joonis H).

Tähelepanu: Ühe või mitme õhumulli nägemine läbipaistvas süstli kambris on normaalne.



Läbipaistev süstli kamber

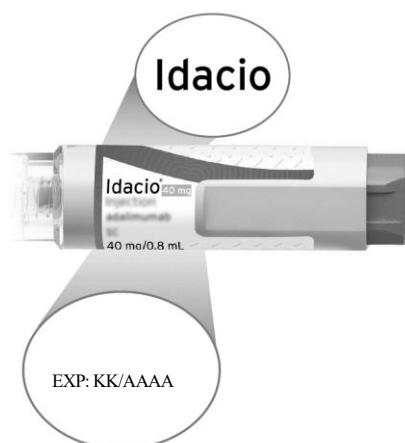
Joonis H

Hoiatus. Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelikus on nähtavaid osakesi või see on muutunud häguseks, selle värv on muutunud või see sisaldab helbeid või on muul viisil nähtavalt rikutud.

Kui pen-süstel on kõlbmatu, visake see teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

3.2 Kontrollige silti ja veenduge, et:

- pen-süstlil on nimi Idacio (joonis I);
- pen-süstlil märgitud kõlblikkusaeg ei ole möödunud (joonis I).



Joonis I

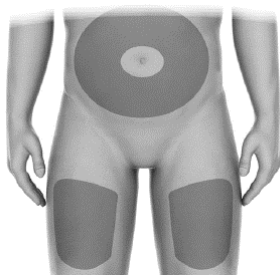
Hoiatus. Ärge kasutage pen-süstlit, kui sildil olev nimi ei ole Idacio ja/või sildil märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.

Sel juhul visake pen-süstel teravate esemete konteinerisse ja võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

4. samm. Valige süstekoht

4.1 Valige välja süstekoht (joonis J):

- reie ülaosas;
- kõhul (süstige vähemalt 5 sentimeetrit nabast eemale).



Joonis J

4.2 Valige iga kord erinev süstekoht (vähemalt 2,5 sentimeetri kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust või teisi nahaprobleeme.

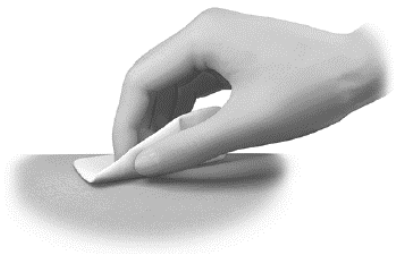
Hoiatus. Ärge süstige piirkonda, mis on valus (hell), verevalumitega, punetav, kõva, armistunud või kus teil on venitusarmid.

Hoiatus. Kui teil on psoriaas, ärge süstige psoriaasikoldesse ega punetavatesse, paksenenud, turses või ketendavatesse laikudesse.

5. samm. Puhastage süstekoht

5.1 Puhastage süstekoha nahk, pühkides seda alkoholipadjakesega (joonis K).

Hoiatus. Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enam pärast puhastamist.

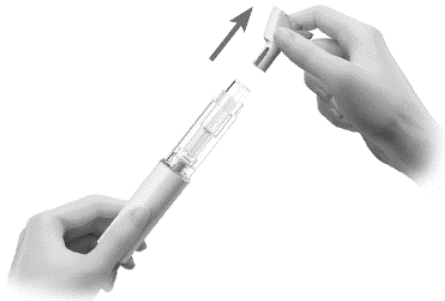


Joonis K

6. samm. Süstige

6.1 Võtke nõela kork ära

- Hoidke pen-süstlit suunaga üles ja tõmmake nõela kork otse ära (joonis L).



Joonis L

Võite näha nõela otsas vedelikutilku.

- Visake nõela kork ära.

Hoiatus. Ärge keerake korki.

Hoiatus. Ärge pange korki pen-süstlile tagasi.

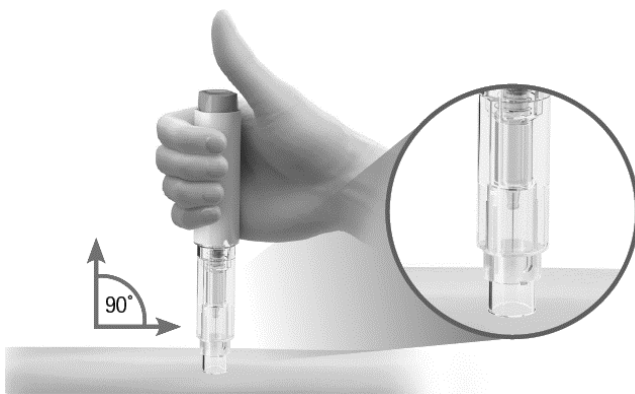
6.2 Seadke pen-süstel paika

- Hoidke pen-süstlit käes nii, et näete läbipaistvat süstli kambrit.
- Pange põial kollase süstimisnupu kohale (**ärge** seda puudutage) (joonis M).



Joonis M

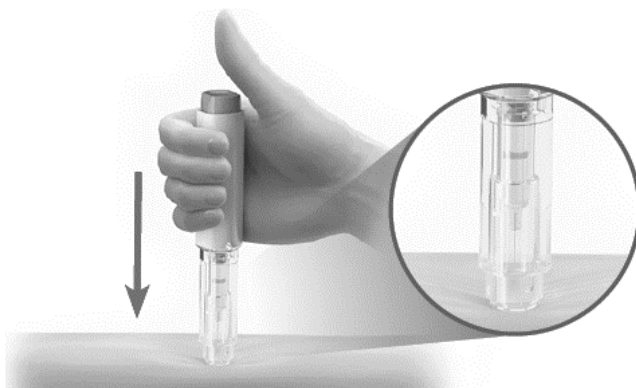
- Toetage pen-süstel vastu nahka 90° nurga all (joonis N).



Joonis N

Enne süstimist

- Vajutage pen-süstel tugevasti vastu nahka ja hoidke seda paigal, kuni nõelahülss on täielikult sisse vajutatud.
See vabastab lukustusest süstimisnupu (joonis O).

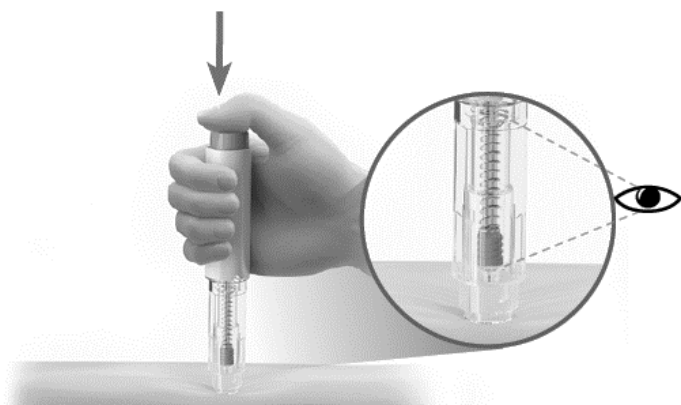


Joonis O

Enne süstimist

6.3 Süstige

- Vajutage süstimisnupule (joonis P).
Kuulete valju klõpsu, mis tähendab, et süstimine on alanud.
- HOIDKE pen-süstlit kindlalt paigal.
- VAADAKE süstli kolbi ja veenduge, et see liigub lõpuni alla (joonis P).

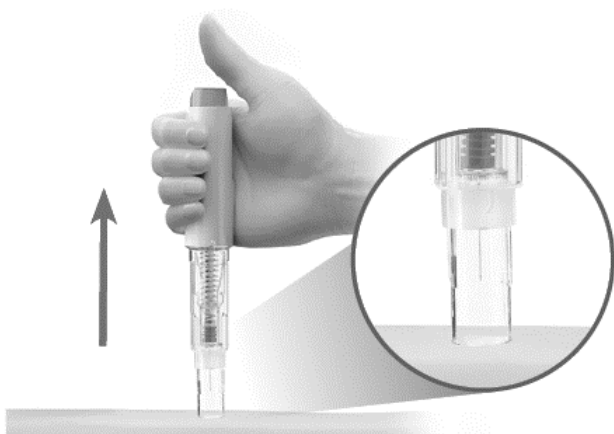


Pärast süstimist

Hoiatus. Ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles, enne kui kolb on lõpuni alla liikunud ja kogu vedelik on süstitud.

- Kui süstli kolb on lõpuni alla liikunud ja enam ei liigu, hoidke pen-süstlit paigal veel 5 sekundit.
- Tõstke pen-süstel nahalt üles (joonis Q).

Nõelahülss libiseb alla ja lukustub, kaitstes teid nõela eest (joonis Q).



Joonis Q

Hoiatus. Kui teil tekib probleeme, helistage oma tervishoiutöötajale või apteekrile.

6.4 Kui nahal on verd või vedelikku, suruge vati- või marlitupsuga kergelt süstekohale (joonis R).



Joonis R

7. samm. Visake pen-süstel minema

7.1 Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (joonis S).



Joonis S

Hoiatus. Hoidke oma teravate esemete konteiner laste eest kättesaamatus kohas.

Hoiatus. Ärge visake pen-süstlit minema koos olmejäätmetega.

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada mõnda majapidamises leiduvat konteinerit, mis on:

- toodetud tugevast ja vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav torkekindla kaanega, mis ei lase teravatel esemetel konteinerist välja tungida;
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel ja
- õigesti märgistatud - teavitab konteineris olevatest ohtlikest jäätmetest.

7.2 Kui teie teravate esemete konteiner on peaaegu täis, siis peate järgima kohalikke jäätmekäitluse nõudeid, et vabaneda oma teravate esemete konteinerist.

Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete konteinerit.

8. samm. Kirjutage üles süstimise andmed

8.1 Et teil oleks kergem meeles pidada, millal ja kuhu te peate tegema järgmise süste, kirjutage üles süstimise kuupäevad ja kasutatud süstekohad (joonis T).



Joonis T