I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

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

Imraldi 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 munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravim sisaldab 20,0 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)
Selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Imraldi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

Adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab liigesekahjustuse progresseerumist (mõõdetuna röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Imraldi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidele alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale

haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Imraldi’t võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsus vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

Imraldi on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel konventsionaalse raviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit (AS)

Imraldi on näidustatud raske aktiivse ankiloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on olnud ebapiisav.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

Imraldi on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ei ole AS radiograafilist leidu, kuid esinevad objektiivsed põletikuleiud (CRV tõus ja/või MRT leid) ja kelle ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või kellel esineb talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

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

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

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

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

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidele, kellel puudus ravivastus täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga või kes ei talu või kellel on sellised ravikuurid meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Crohni tõbi lastel

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastele (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 sellised ravikuurid vastunäidustatud.

Haavandiline koliit

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kes ei talu või kellel on sellised ravikuurid meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Haavandiline koliit lastel

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

Uveiit

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

Uveiit lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Reumatoidartriit

Imraldi soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena. Imraldi'ga ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Imraldi'ga ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, MSPVAde või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimist teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg 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 tekkimisel.

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

Ankiloseeriv spondüliit, radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

Imraldi soovitatav annus ankiloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena.

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

Psoriaas

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

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

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

Hidradeniidiga täiskasvanud patsientidele on soovituslik Imraldi manustamisskeem 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 15. päeval 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Imraldi'ga ravi ajal võib jätkata antibiootikumide võtmist. Imraldi'ga ravi ajal on soovitatav puhastada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptikumiga.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata Imraldi annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1).

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

Crohni tõbi

Soovitatav manustamisskeem Imraldi'ga ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (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 subkutaanse süstena. Kui patsient on lõpetanud Imraldi kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Imraldi't uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast eelmisest annusest rohkem kui 8 nädala möödumist on vähe kogemusi.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

Haavandiline koliit

Soovitatav manustamisskeem Imraldi'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 subkutaanse süstena.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2…8 ravinädala jooksul. Imraldi'ga ravi ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Uveiit

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

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

<u>Patsientide erirühmad</u>

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

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

Tabel 1. Imraldi annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

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

Kliiniline ravivastus 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

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

Tabel 2. Imraldi annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

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

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

Naastuline psoriaas lastel

Imraldi soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Imraldi't manustatakse subkutaanselt süstena.

Tabel 3. Imraldi annus naastulise psoriaasiga lastel

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

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

Kui Imraldi korduvravi on näidustatud, tuleb järgida eespool kirjeldatud juhiseid 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 aastast, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Mädast hidradeniiti põdevatel noorukitel ei ole adalimumabi kliinilisi uuringuid läbi viidud. Neil patsientidel on adalimumabi annus kindlaks määratud lähtuvalt farmakokineetilisest modelleerimisest ja simulatsioonist (vt lõik 5.2).

Imraldi soovitatav annus on 80 mg 0-nädalal, seejärel alates 1. nädalast 40 mg igal teisel nädalal. Ravim manustatakse subkutaanse süstega.

Noorukitel, kelle ravivastus igal teisel nädalal süstitavale Imraldi 40 mg annusele on ebapiisav, võib kaaluda annuse suurendamist – 40 mg Imraldi’t igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Vajadusel võib Imraldi’ga ravi ajal jätkata antibiootikumide kasutamist. Imraldi’ga ravi ajal on soovitatav mädase hidradeniidi haiguskoldeid igapäevaselt loputada paikse antiseptikumiga.

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

Ravi katkestamisel võib Imraldi’ga ravi vajadusel uuesti alustada.

Pikaajalise ravi jätkamise kasu ja riske tuleb aeg-ajalt hinnata (vt täiskasvanute andmed lõigus 5.1).

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

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 4. Imraldi annus Crohni tõvega lastel

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Imraldi 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 Imraldi 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.

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

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

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

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

Uveiit lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus ravist adalimumabiga ilma samaaegse metotreksaadita.

Tabel 6. Imraldi annus uveiidiga lastel

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

Imraldi'ga 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).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

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

Manustamisviis

Imraldi't manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

40 mg täisannuse manustamiseks on patsientidele saadaval 40 mg süstel ja pen-süstel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infektsioonid

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

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

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

Tõsised infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest on teatatud seoses infektsioonidega.

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 Imraldi'ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab hõlmama põhjalikku patsiendi anamneesi hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või eelneva võimaliku kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinianalüüs ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinianalüüsi võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

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

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Imraldi'ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata negatiivsele tuberkuloosianalüüsile ja patsientidel kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

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

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Imraldi'ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, 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 Imraldi manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

<u>B-hepatiidi reaktiveerumine</u>

B-hepatiidi reaktiveerumist 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 Imraldi'ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Imraldi'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 viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktiveerumist. Patsientidel, kelle HBV reaktiveerub, tuleb Imraldi'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega tehtud 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 ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Imraldi'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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud PUVA'ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Imraldi'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 ravitud patsientide hulgas võrreldes kontrollrühmaga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha reaktsioone 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 tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile 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 tehtud 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 Imraldi't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Imraldi vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Imraldi'ga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja 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 poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Imraldi'ga ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta 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 soodusta ega põhjusta striktuure.

Eakad

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

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised".

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool
Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes süstlis/pen-süstlis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui koos metotreksaadiga. Adalimumabi kasutamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

Imraldi ja abatatsepti 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 Imraldi’ga ravi.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutad uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

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

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

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

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest 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 (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

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

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 sisalduse tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusihappe sisalduse tõus, ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum[1)], treemor, neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos, demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, 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
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordi aneurüsm, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe, köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia[1)], interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit, pleuraefusioon[1)]
	Harv	Kopsufibroos[1)]

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia, näo turse
	Harv	Soolemulgustus
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, bilirubiinisisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktiveerumine[1)], autoimmuunhepatiit[1)]
	Teadmata	Maksapuudulikkus[1)]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve)
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)[1)], urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia[1)], 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	Lihaste ja luustiku valu
	Sage	Lihasespasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuse laadne 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, püreksia [1)]
	Aeg-ajalt	Põletik

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade analüüs (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikehad), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	kehakaalu suurenemine[2)]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8
** sealhulgas avatud jätku-uuringud
[1)] sealhulgas spontaansed teated
[2)] Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4...6 kuud kestnud raviperioodil oli kehakaalu keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1...2 aastat, täheldati kehakaalu suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega.

Mädane hidradeniit

Patsientidel, kes said mädase hidradeniidi ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

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

Infektsioonid

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsientaasta 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 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontroll-ravimi puhul 0,03 patsientaasta kohta.

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

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

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravikestus ületab 26 439 patsientaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoom nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti Imraldi'ga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnesid 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 kontrolliga 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 kontrolliga 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% adalimumabiga ravitutest 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 kontrolliga 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 patsientidel.

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

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

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

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

<u>Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga</u>

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

<u>Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine</u>

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku 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

Imraldi 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 sisalduse muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC_{50} = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

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

RA I uuringus osales 271 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli

olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA II uuringus osales 544 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena, 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 III uuringus osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta ja kellel ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses10 mg igal nädalal. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

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

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

ACR vastus

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

Tabel 8. ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Vastus	RA I uuring[a]**		RA II uuring[a]**		RA III uuring[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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kuud	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kuud	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kuud	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kuud	-	-	-	-	4,5%	23,2%

[a] RA I uuring 24. nädalal, RA II uuring 26. nädalal ja RA III uuring 24. ja 52. nädalal
[b] 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal
[c] MTX = metotreksaat
**p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo
- Ei kohaldu

RA I…IV uuringus 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 III uuringus jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

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

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

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

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

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

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

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

Radiograafiline vastus

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

RA III uuringu avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal 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 progresseerumist, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progresseerumist, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA III uuringus

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

[a] metotreksaat
[b] 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik
[c] põhineb astaktestil
[d] liigesepilu kitsenemine

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

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

	MTX N = 257 (95% usaldus-vahemik)	Adalimumab N = 274 (95% usaldus-vahemik)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95% usaldus-vahemik)	p-väärtus[a]	p-väärtus[b]	p-väärtus[c]
Sharpi koguskoor	5,7 (4,2…7,3)	3,0 (1,7…4,3)	1,3 (0,5…2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7…4,7)	1,7 (1,0…2,4)	0,8 (0,4…1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2…2,8)	1,3 (0,5…2,1)	0,5 (0…1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärases, adekvaatses ja hea kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) puude indeksit, mis oli RA III uuringu 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 III uuringus 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 I, III ja IV uuring).

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Kahes randomiseeritud, 24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus hinnati adalimumabi toimet (40 mg igal teisel nädalal) 393 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (BASDAI)] oli kõikides rühmades 6,3) patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav. 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 20, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanuid.

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

Tabel 12. Efektiivsuse vastused platseebokontrolliga AS uuringus – I uuring, nähtude ja sümptomite vähenemine

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

***,** Statistiliselt oluline p < 0,001, < 0,01 korral kõikide võrdluste jaoks adalimumabi ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.
[a] Anküloseeriva spondüliidi hinnangud
[b] Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks

Nii SF 36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL) põhjal toimus adalimumabiga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

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

Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

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

Uuringu alustamisel sai 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said MSPVAd. 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] MRT niuderistluu liigestest[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRT lülisambast[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Spondüloartriidi rahvusvahelise liidu hinnangud
[b] Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks
[c] Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor
[d] keskmine muutus võrreldes ravieelsete näitajatega
[e] N = 91 platseebo ja N = 87 adalimumab
[f] ülitundlik C-reaktiivne valk (mg/l)
[g] N = 73 platseebo ja N = 70 adalimumabi
[h] Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsium

[i] N = 84 platseebo ja adalimumab
[j] N = 82 platseebo ja N = 85 adalimumab
***, **, * statistiliselt oluline, kui p < 0,001, p < 0,01 ja p < 0,05, vastavalt adalimumabi ja platseebo kõigis võrdlustes

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

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hsCRV ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravitud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRP) ja 104 (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

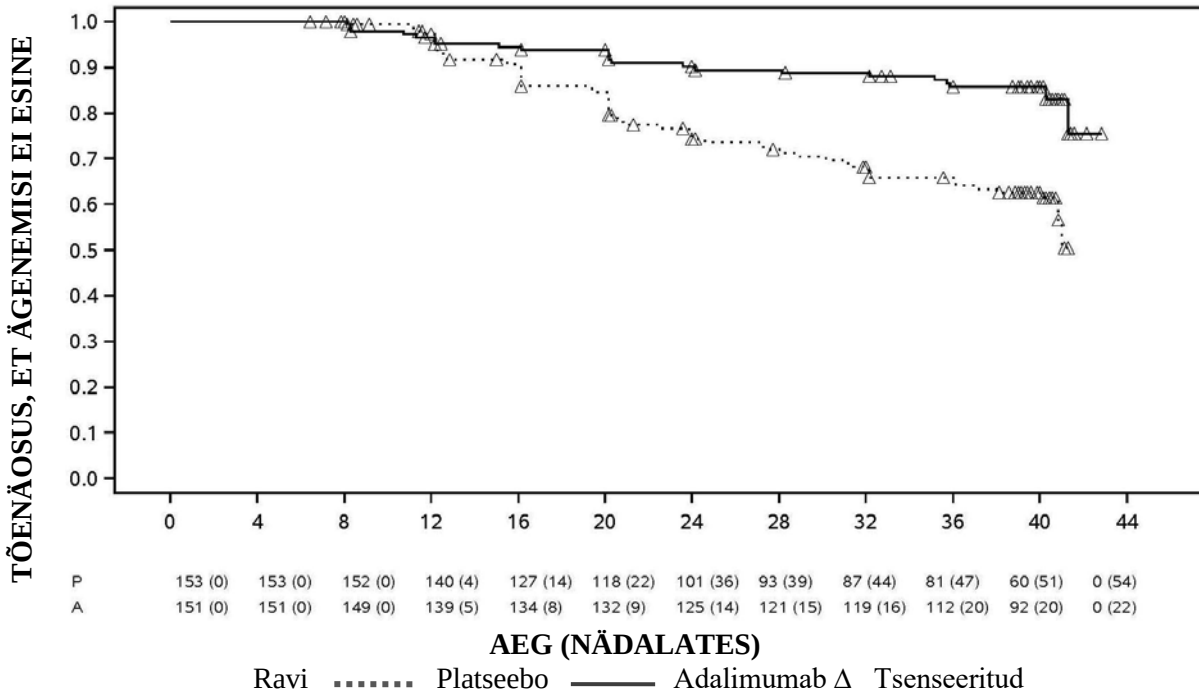
Tervisega seotud elukvaliteeti ja füüsilist funktsiooni hinnati HAQ-S ja SF 36 küsimustike abil. Platseeboga võrreldes esines adalimumabi puhul statistiliselt oluline HAQ-S üldskoori ja SF 36 füüsiliste komponentide skoori (PCS, *Physical Component Score*) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtasemega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

<u>Uuring nr-axSpA II</u>

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul. Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valgu) 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 ≥ 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: Uuringus nr-axSpA II haiguse ägenemiseni kulunud aja kokkuvõtvad Kaplani-Meieri kõverad



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

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

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

Tabel 14. Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

Topeltpime ravivastus 68. nädalal	**Platseebo N=153**	**Adalimumabi 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 31nternational Society*)
[b] Algtasemena defineeriti avatud faasi algus, kui patsientidel oli aktiivne haigus.
[c] Ankiloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor (*Ancylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Osalise ägenemisena defineeriti ASDAS ≥ 1,3, kuid < 2,1 kahel järjestikusel visiidil.
***, ** Statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001 ja < 0,01 puhul, kõigis Adalimumabi ja platseebo võrdlustes.

Psoriaatiline artriit

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahe platseebokontrolliga uuringu käigus, PsA I ja II uuring. PsA I uuring kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete

põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA II uuring 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 uuritud patsientide väikesele arvule puuduvad küllaldased tõendid adalimumabi efektiivsusest anküloseeriva spondüliidilaadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

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

	PsA I uuring		**PsA II uuring**	
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%***	-	-
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	-	-
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14% *
24. nädal	1%	23%***	-	-

*** p < 0,001 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral
* p < 0,05 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral
- Ei kohaldu

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

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

Adalimumabiga ravi aeglustas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna lähteväärtuselt keskmise mTSS järgi (keskmine ± standardhälve) 0,8 ± 2,5 platseeborühmas (24. nädalal) ja 0,0 ± 1,9; p<0,001 adalimumabi rühmas (48. nädalal).

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

Psoriaas

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

Psoriaasi I uuring (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 ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning 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 II uuring (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja seejärel 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 ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest" (<1%) „mõõdukani" (48%) „raskeni" (46%) ja „väga raskeni" (6%).

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

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

Tabel 16.
Ps I uuring (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 II uuring (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 I uuringus 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja randomiseeriti uuesti platseebo suhtes 33. nädalal, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist” (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat <PASI 50 võrreldes algtasemega koos minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusuga võrreldes 33. nädalaga) võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud kordusravikuuri.

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

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

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, 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 III uuring (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 IV uuringus võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 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 hindamised hõlmasid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnangut sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 18). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli erineval määral haigusest haaratud (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

Tabel 18. Psoriaasi IV uuringu 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
≥ 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 ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Mädane hidradeniit

Adalimumabiga ravi ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud topeltpimedates platseebo kontrollrühmaga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske hidradeniidiga (HS) täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt 3-kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või puudulik ravivastus. HS-I ja HS-II patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside suurenemise vältimist ja eritisega fistuleid hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suureneda abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes). HS-ga seotud nahavalu

vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist algskooriga 3 või enam 11-punktilisel skaalal.

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 patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

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**
Kliiniline ravivastus mädasele hidradeniidile (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% nahavalu vähenemine[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* *P* < 0,05, ****P* < 0.001, adalimumab *versus* platseebo
[a] Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas.
[b] Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0…10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujutletav nahavalu.

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

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

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumabi 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga kui patsientidel, kellel manustamise 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 ravi adalimumabiga, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikaajaline ravi adalimumabiga annuses 40 mg nädalas 96 nädala jooksul uusi ohutusleide esile ei toonud.

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS-I ja HS-II katkestati ravi adalimumabiga 12. nädalal , taastus HiSCR määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast adalimumabiga ravi taasalustamist annusega 40 mg igal (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 ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD I uuring (CLASSIC 1) ja CD II uuring (GAIN). CD I uuringus randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravirühmast; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD II uuringus 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 III uuringus (CHARM). CD III uuringus said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

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

Tabel 21. Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)

	CD I uuring: infliksimabi mittekasutanud patsiendid			**CD II uuring: 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 proportsioonide paarikaupa võrdlused adalimumab *versus* platseebo
* p < 0,001
** < 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 III uuringus esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 22. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 22. Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)

	Platseebo	**40 mg adalimumabi igal teisel nädalal**	**40 mg adalimumabi igal nädalal**
26. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroidideta paranemisel >= 90 päeva[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroidideta paranemisel > = 90 päeva[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
** p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
[a] Nendest, kes saavad ravieelselt ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

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

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 rühma patsiendid 40 mg

adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskoorita < 1) hinnati 8. nädalal.

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

Patsiendid, kelle ravi alustati adalimumabi 160/80 mg annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% *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	**Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**
52. nädal	**N = 246**	**N = 248**
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidideta 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 ilma alamskoorita > 1;
Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30% pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥ 1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1;
*p< 0,05 adalimumab *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
**p< 0,001 adalimumab *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
[a] Nendest, kes saavad ravieelselt ka kortikosteroide

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

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

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

Haiglaravi sagedus

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

koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsientaasta kohta *vs.* 0,22 ühe patsientaasta kohta.

Elukvaliteet

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

Uveiit

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

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

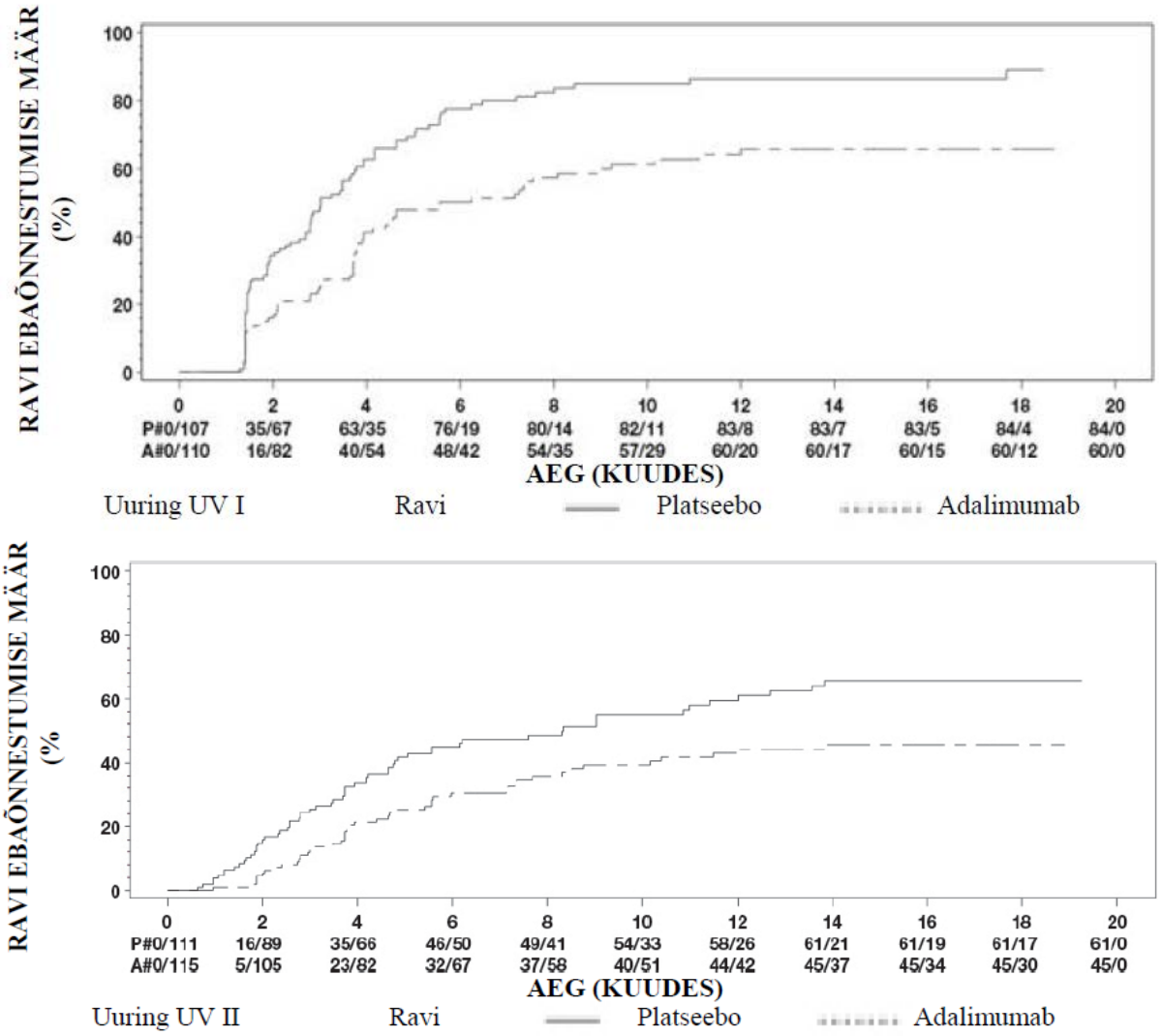
Märkus: Ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

[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 esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

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



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

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 st isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, 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 latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) kaasneva steroidiannusega ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

Adalimumabiga ravimise ajal võivad välja kujuneda adalimumabi vastased 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 kestva oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX'iga (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX'i ravirühma patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVAde ja prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m^2 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

Vanuserühm	Patsientide hulk algpunktis N (%)	Väikseim, mediaanne ja suurim
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 topeltpimedasse faasi randomiseerimiseks ning said, kas adalimumabi 24 mg/m^2 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 põhilisest ACR 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

Valim Faas	MTX		Ilma MTX'ta	
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]
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

[a] Laste ACR 30/50/70 vastused 48. nädalal on oluliselt paremad kui platseeboga ravitud patsientidel
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-l mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m^2 kehapinna 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 MSPVAd.

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

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m^2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetus, 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 teiseste tulemusnäitajate osas nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

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

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

Tabel 27. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

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

[a] MTX = metotreksaat
[b] P = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumabi 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 ohutusalaste leidudeta.

Mädane hidradeniit noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust 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). Uuritvad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

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

Tabel 28. Säilitusraviskeem

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-väärtus[1]**
Kortikosteroidide katkestamine	**N = 33**	**N = 38**	
26. nädal	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nädal	69,7 %	60,5 %	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. nädal	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulite paranemine[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. nädal	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nädal	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.
[2] Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26 nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele
[3] Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil

Statistiliselt oluline kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline paranemine PMS-i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline paranemine FMS-i järgi (*Full Mayo Score*, täielik Mayo skoor) (määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 52. nädalal patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus PMS-i järgi 8. nädalal. Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 31.

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

	Adalimumab[a] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal** N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

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

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30%) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta 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 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ja 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
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 kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (alla 30 kg patsiendid) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

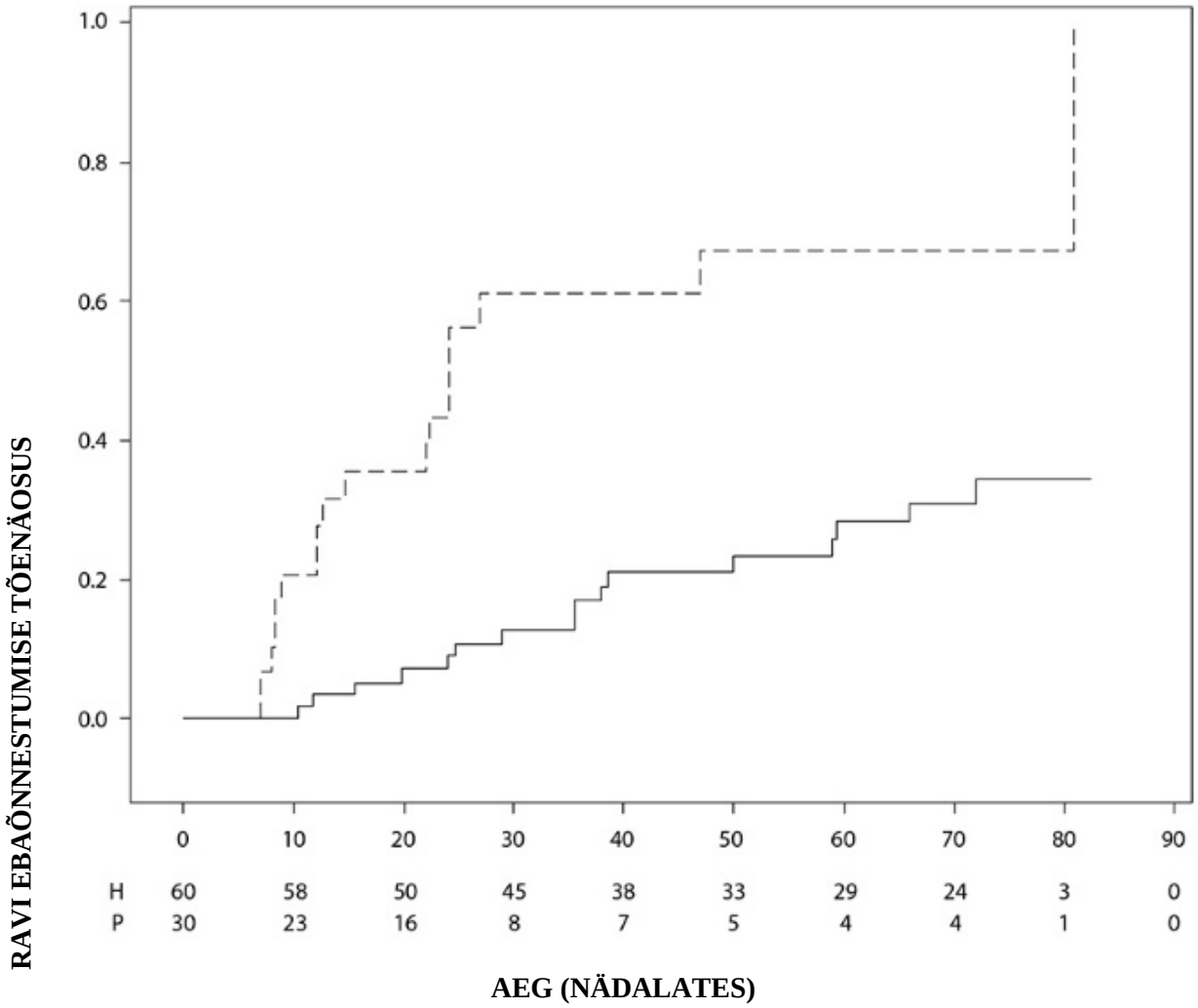
Esmaseks tulemusnäitajaks oli „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva

silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

Kliiniline ravivastus

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

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (V_{ss}) 5...6 liitrit ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31...96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

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

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 tasakaalukontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) ja samaaegse metotreksaatravi korral 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal 24 mg/m^2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 µg/ml ja samaaegse metotreksaatravi korral 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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

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

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

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

Induktsiooniperioodil saavutatakse Crohni tõvega patsientidel adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal. Keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehakaalust (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehakaalule. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne sisaldus seerumis oli 15,7±6,6 µg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 µg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

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

Induktsiooniperioodil saavutatakse haavandilise koliidiga patsientidel adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal. Keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni ligikaudu 8 µg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

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

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

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

<u>Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel</u>

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

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

Eritumine

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

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Sidrunhappemonohüdraat
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sorbitool
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

42 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut Imraldi süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C 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

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

0,8 ml süstelahus üheannuselises süstlis (I tüüpi klaas), millel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse, kummikolb (klorobutüülist), kolvivars, turvakorpusega silinder ja äärik, ette nähtud patsiendile kasutamiseks.

Pakendid:
- 1 süstel koos 2 alkoholipadjakesega
- 2 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 4 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 6 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,8 ml süstelahus üheannuselises pen-süstlis, mis sisaldab süstlit – ette nähtud patsiendile kasutamiseks. Pen-süstlis asuv süstel on valmistatud I tüüpi klaasist, sellel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse ja kummikolb (klorobutüülist).

Pakendid:
- 1 pen-süstel koos 2 alkoholipadjakesega
- 2 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 4 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 6 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg/0,8 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravim sisaldab 20,0 mg sorbitooli.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).
Selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

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

Entesiidiga seotud artriit

Imraldi on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel konventsionaalse raviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

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

Mädane hidradeniit noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastele (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 sellised ravikuurid vastunäidustatud.

Haavandiline koliit lastel

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

Uveiit lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

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

Tabel 1 Imraldi annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

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

Kliiniline ravivastus 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

Soovitatav Imraldi annus entesiidiga seotud artriidiga vähemalt 6-aastastele patsientidele põhineb kehakaalul (tabel 2). Imraldi’t manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Tabel 2. Imraldi annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

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

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

Naastuline psoriaas lastel

Imraldi soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Imraldi’t manustatakse subkutaanselt süstena.

Tabel 3. Imraldi annus naastulise psoriaasiga lastel

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

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

Kui Imraldi korduvravi on näidustatud, tuleb järgida eespool kirjeldatud juhiseid 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 aastast, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Mädast hidradeniiti põdevatel noorukitel ei ole adalimumabi kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Neil patsientidel on adalimumabi annus kindlaks määratud lähtuvalt farmakokineetilisest modelleerimisest ja simulatsioonist (vt lõik 5.2).

Imraldi soovitatav annus on 80 mg 0-nädalal, seejärel alates 1. nädalast 40 mg igal teisel nädalal. Ravim manustatakse subkutaanse süstega.

Noorukitel, kelle ravivastus igal teisel nädalal süstitavale Imraldi 40 mg annusele on ebapiisav, võib kaaluda annuse sageduse suurendamist – 40 mg Imraldi’t igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Vajadusel võib Imraldi’ga ravi ajal jätkata antibiootikumide kasutamist. Imraldi’ga ravi ajal on soovitatav mädase hidradeniidi haiguskoldeid igapäevaselt loputada paikse antiseptikumiga.

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

Ravi katkestamisel võib Imraldi’ga ravi vajadusel uuesti alustada.

Pikaajalise ravi jätkamise kasu ja riske tuleb aeg-ajalt hinnata (vt täiskasvanute andmed lõigus 5.1).

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

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 4. Imraldi annus Crohni tõvega lastel

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

Patsientidel, kelle ravivastus on puudulik, võib olla kasu annuse suurendamisest:
- < 40 kg: 20 mg igal nädalal
- ≥ 40 kg: 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Imraldi 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 Imraldi 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.

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

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

Uveiit lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus ravist adalimumabiga ilma samaaegse metotreksaadita.

Tabel 6. Imraldi annus uveiidiga lastel

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

Imraldi'ga 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).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Manustamisviis

Imraldi't manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infektsioonid

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

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

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

Tõsised infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest on teatatud seoses infektsioonidega.

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 Imraldi'ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab hõlmama põhjalikku patsiendi anamneesi hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või eelneva võimaliku kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinianalüüs ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinianalüüsi võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

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

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Imraldi'ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata negatiivsele tuberkuloosianalüüsile 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. Mõnel patsiendil, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on adalimumabiga ravi ajal tuberkuloos uuesti avaldunud.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Imraldi'ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, 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 Imraldi manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

<u>B-hepatiidi reaktiveerumine</u>

B-hepatiidi reaktiveerumist 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 Imraldi'ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Imraldi'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 viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktiveerumist. Patsientidel, kelle HBV reaktiveerub, tuleb Imraldi'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

<u>Neuroloogilised reaktsioonid</u>

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 Imraldi kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Imraldi'ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Imraldi'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 Imraldi manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega tehtud 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 ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Imraldi'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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud PUVA'ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Imraldi'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 ravitud patsientide hulgas võrreldes kontrollrühmaga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha reaktsioone 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 tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile 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 tehtud 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 Imraldi't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Imraldi vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Imraldi'ga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja 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 poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Imraldi'ga ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta 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 soodusta ega põhjusta striktuure.

Eakad

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

Lapsed

Vt eespool „Vaktsineerimised".

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool
Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes viaalis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui koos metotreksaadiga. Adalimumabi kasutamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

Imraldi ja abatatsepti 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 Imraldi'ga ravi.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutad uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

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

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

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

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest 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 (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Sage	Süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja *herpes zoster*), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas *herpes simplex*, suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas püelonefriit), seeninfektsioonid liigeste infektsioonid
	Aeg-ajalt	Neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit), oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos (sealhulgas koktsidioidmükoos, histoplasmoos ja *mycobacterium avium complex* infektsioonid), bakteriaalsed infektsioonid, silmainfektsioonid, divertikuliit[1)]
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalrakuline vähk ja lamerakk-kartsinoom), healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia[1)]
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom[1)], merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom)[1)], Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenia ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos[1)], vaskuliit
	Harv	Anafülaksia[1)]
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide sisalduse tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusihappe sisalduse tõus, ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
	Väga sage	Peavalu

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired*	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
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordi aneurüsm, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe, köha
	Aeg-ajalt	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
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, bilirubiinisisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktiveerumine[1)], autoimmuunhepatiit[1)]
	Teadmata	Maksapuudulikkus[1)]

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve)
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)[1)], urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia[1)], kihelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, armid
	Harv	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	Lihaste ja luustiku valu
	Sage	Lihasespasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuse laadne 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, püreksia [1)]
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade analüüs (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikehad), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	kehakaalu suurenemine[2)]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8
** sealhulgas avatud jätku-uuringud
[1)] sealhulgas spontaansed teated
[2)] Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4...6 kuud kestnud raviperioodil oli kehakaalu keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1...2 aastat, täheldati kehakaalu 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.

<u>Mädane hidradeniit</u>

Patsientidel, kes said mädase hidradeniidi ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

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

Infektsioonid

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsientaasta 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 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontroll-ravimi puhul 0,03 patsientaasta kohta.

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

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

1000 patsientaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsientaasta kohta kontrollrühma patsientidel. Lümfoomide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsientaasta kohta adalimumabi saanud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsientaasta kohta kontrollrühma patsientidel.

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravikestus ületab 26 439 patsientaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoom nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti Imraldi'ga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnesid 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 kontrolliga 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 kontrolliga 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% adalimumabiga ravitutest 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 kontrolliga 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 patsientidel.

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

Adalimumabi kontrolliga uuringutes (algannus 80 mg 0-nädalal, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal alates 1. nädalast) uveiidiga täiskasvanud patsientidel kestusega kuni 80 nädalat, kus kokkupuute kestuse mediaan oli 166,5 päeva ja 105,0 päeva vastavalt adalimumabiga ravitud 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 2. nädalal (N = 63) või induktsiooniannust 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal 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 eelneda maksapuudulikkusele, nt hepatiit, sh autoimmuunhepatiit.

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku 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

Imraldi 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 sisalduse muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC_{50} = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

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

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

RA II uuringus osales 544 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena, 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 III uuringus osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta ja kellel ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses10 mg igal nädalal. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

RA IV uuringus hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aasta. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin,

sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

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

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

ACR vastus

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

Tabel 8. ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Vastus	**RA I uuring[a]****		**RA II uuring[a]****		**RA III uuring[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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kuud	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kuud	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kuud	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kuud	-	-	-	-	4,5%	23,2%

[a] RA I uuring 24. nädalal, RA II uuring 26. nädalal ja RA III uuring 24. ja 52. nädalal
[b] 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal
[c] MTX = metotreksaat
**p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo
- Ei kohaldu

RA I…IV uuringus 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 III uuringus jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

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

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

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

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

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

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

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

Radiograafiline vastus

RA III uuringus, kus adalimumabiga ravitud patsientidel oli keskmine reumatoidartriidi kestus ligikaudu 11 aastat, hinnati strukturaalset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (*modified Total Sharp Score*) ja selle komponentides, erosiooni

astmes (*erosion score*) ja liigesepilu kitsenemise skooris (*joint space narrowing score*). Adalimumabi/metotreksaadi patsientidel täheldati 6. ja 12. ravikuul märkimisväärselt vähem radiograafilist progressiooni kui patsientidel, kes said ainult metotreksaati (vt tabel 10).

RA III uuringu avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal 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 progresseerumist, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progresseerumist, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA III uuringus

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

[a] metotreksaat
[b] 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik
[c] põhineb astaktestil
[d] liigesepilu kitsenemine

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

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

	MTX N = 257 (95% usaldus-vahemik)	**Adalimumab N = 274 (95% usaldus-vahemik)**	**Adalimumab/ MTX N = 268 (95% usaldus-vahemik)**	**p-väärtus[a]**	**p-väärtus[b]**	**p-väärtus[c]**
Sharpi koguskoor	5,7 (4,2…7,3)	3,0 (1,7…4,3)	1,3 (0,5…2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7…4,7)	1,7 (1,0…2,4)	0,8 (0,4…1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2…2,8)	1,3 (0,5…2,1)	0,5 (0…1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

RA V uuringu avatud jätku-uuringus oli modifitseeritud Sharpi koguskoori keskmine muutus algväärtusest 10. aastal vastavalt 10,8; 9,2 ja 3,9 patsientidel, kes randomiseeriti esialgu saama metotreksaadi monoteraapiat, adalimumabi monoteraapiat ja adalimumabi/metotreksaadi

kombinatsioonravi. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal oli vastavalt 31,3%; 23,7% ja 36,7%.

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärases, adekvaatses ja hea kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) puude indeksit, mis oli RA III uuringu 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 III uuringus 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 I, III ja IV uuring).

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

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli ≥ 10% ja 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 III uuring).

Psoriaasi I uuring (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 ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning said 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal, veel 19 nädala jooksul. Kõigi ravirühmade läbiv keskmine ravieelne PASI skoor oli 18,9 ja PGA skoor oli „mõõdukas” (53% katsealustest) kuni „raske” (41%) või „väga raske” (6%).

Psoriaasi II uuring (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja seejärel 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 ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest” (<1%) „mõõdukani” (48%) „raskeni” (46%) ja „väga raskeni” (6%).

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

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

Tabel 12.
Ps I uuring (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 13. Ps II uuring (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 I uuringus 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja randomiseeriti uuesti platseebo suhtes 33. nädalal, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist" (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat <PASI 50 võrreldes algtasemega koos minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusuga võrreldes 33. nädalaga) võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud kordusravikuuri.

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

Avatud jätku-uuringus osales 347 stabiilse vastusega patsienti ravi lõpetamise ja uuesti alustamise hindamises. Ravivabal perioodil psoriaasi sümptomid naasid aja jooksul, keskmiselt kulus taastekkeks (langus PGA tasemele „mõõdukas" või halvem) ligikaudu 5 kuud. Ükski nendest patsientidest ei paranenud ravivabal perioodil. 76,5% (218/285) patsientidest, kelle ravi alustati uuesti, saavutasid PGA tulemuse „puhas" või „minimaalne" pärast 16 kordusravi nädalat sõltumata sellest, kas neilt ravivabal perioodil tekkis haiguse retsidiiv või mitte (vastavalt 69,1% (123/178) ja 88,8% (95/107)

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

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, 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 III uuring (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 IV uuringus võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 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 hindamised hõlmasid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnangut sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 14). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli erineval määral haigusest haaratud (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

Tabel 14. Psoriaasi IV uuringu 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**
≥ 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 ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Mädane hidradeniit täiskasvanutel

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside suurenemise vältimist ja eritisega fistuleid hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suureneda abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes). HS-ga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist algskooriga 3 või enam 11-punktilisel skaalal.

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 15). Adalimumabiga ravitud patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

Tabel 15. 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**
Kliiniline ravivastus mädasele hidradeniidile (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% nahavalu vähenemine[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* *P* < 0,05, ****P* < 0.001, adalimumab *versus* platseebo
[a] Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas.
[b] Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0…10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujutletav nahavalu.

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

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

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumabi 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga kui patsientidel, kellel manustamise sagedust vähendati igale teisele nädalale või kellel ravi katkestati (vt tabel 16).

Tabel 16. 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 ravi adalimumabiga, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikaajaline ravi adalimumabiga annuses 40 mg nädalas 96 nädala jooksul uusi ohutusleide esile ei toonud.

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

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 ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD I uuring (CLASSIC 1) ja CD II uuring (GAIN). CD I uuringus randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravirühmast; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD II uuringus 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 III uuringus (CHARM). CD III uuringus said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

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

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

	CD I uuring: infliksimabi mittekasutanud patsiendid			**CD II uuring: 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 proportsioonide paarikaupa võrdlused adalimumab *versus* platseebo
* p < 0,001
** < 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 III uuringus esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 18. 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 18. Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)

	Platseebo	**40 mg adalimumabi igal teisel nädalal**	**40 mg adalimumabi igal nädalal**
26. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroidideta paranemisel >= 90 päeva[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroidideta paranemisel > = 90 päeva[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
** p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus

[a] Nendest, kes saavad ravieelselt ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

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

Uveiit täiskasvanutel

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

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

Analüüs Ravi	N	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

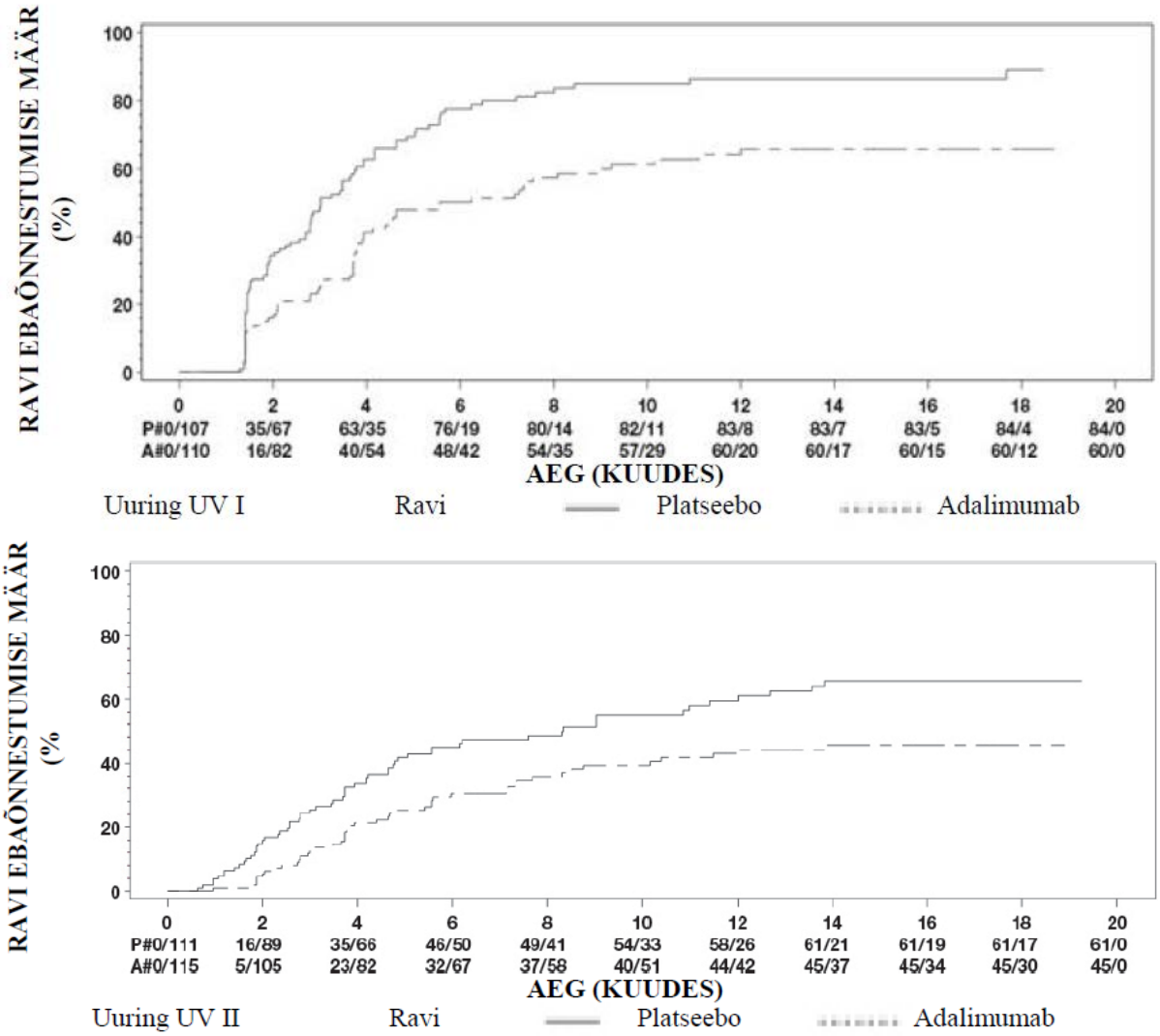
Märkus: Ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

[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 esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

Joonis 1. 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) haiguse ägenemiseni kulunud aja kokkuvõtvad Kaplani-Meieri kõverad



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 retinopaatiale, 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 latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) kaasneva steroidiannusega ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

Adalimumabiga ravimise ajal võivad välja kujuneda adalimumabi vastased 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 kestva oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühma-uuringus 171-l polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX'iga (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX'i ravirühma patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVAde ja prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m^2 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 20.

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

Vanuserühm	Patsientide hulk algpunktis N (%)	Väikseim, mediaanne ja suurim
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 topeltpimedasse faasi randomiseerimiseks ning said, kas adalimumabi 24 mg/m^2 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 põhilisest ACR 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 21. Laste ACR 30 vastused JIA uuringus

Valim Faas	MTX		Ilma MTX'ta	
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]
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

[a] Laste ACR 30/50/70 vastused 48. nädalal on oluliselt paremad kui platseeboga ravitud patsientidel
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-l mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m^2 kehapinna 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 MSPVAd.

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

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m^2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetus, 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 teiseste tulemusnäitajate osas nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114 vähemalt 4-aastasel lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnang) ≥ 4 või BSA (*Body Surface Area*, kehapind) 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 adalimumabirühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 22. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

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

[a] MTX = metotreksaat
[b] P = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumabi 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 ohutusalaste leidudeta.

Mädane hidradeniit noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust 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). Uuritvad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1:1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehakaalule kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on toodud tabelis 23.

Tabel 23. Säilitusraviskeem

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 24. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 25.

Tabel 24. Laste CD uuring
PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus

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

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

Tabel 25. Laste CD uuring
Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p-väärtus[1]
Kortikosteroidide katkestamine	**N = 33**	**N = 38**	
26. nädal	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nädal	69,7 %	60,5 %	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. nädal	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulite paranemine[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. nädal	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nädal	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.
[2] Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26 nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele
[3] Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil

Statistiliselt oluline kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline paranemine PMS-i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline paranemine FMS-i järgi (*Full Mayo Score*, täielik Mayo skoor) (määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 52. nädalal patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus PMS-i järgi 8. nädalal. Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 26.

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

	Adalimumab[a] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal** N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

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

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30%) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta 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 27).

Tabel 27. Efektiivsuse tulemused 52. nädalal

	Adalimumab[a] maksimaalselt 40 mg igal teisel nädalal N = 31	**Adalimumab[b] maksimaalselt 40 mg igal nädalal** N = 31
Kliiniline paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Limaskesta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerinutel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta paranemine PMS-ravile reageerinutel 8. nädalal[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 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 28).

Tabel 28. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ja 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
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 kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati kas platseebot või 20 mg adalimumabi (alla 30 kg patsiendid) või 40 mg adalimumabi (≥ 30 kg) igal teisel nädalal kombinatsioonis nende algse metotreksaadi annusega.

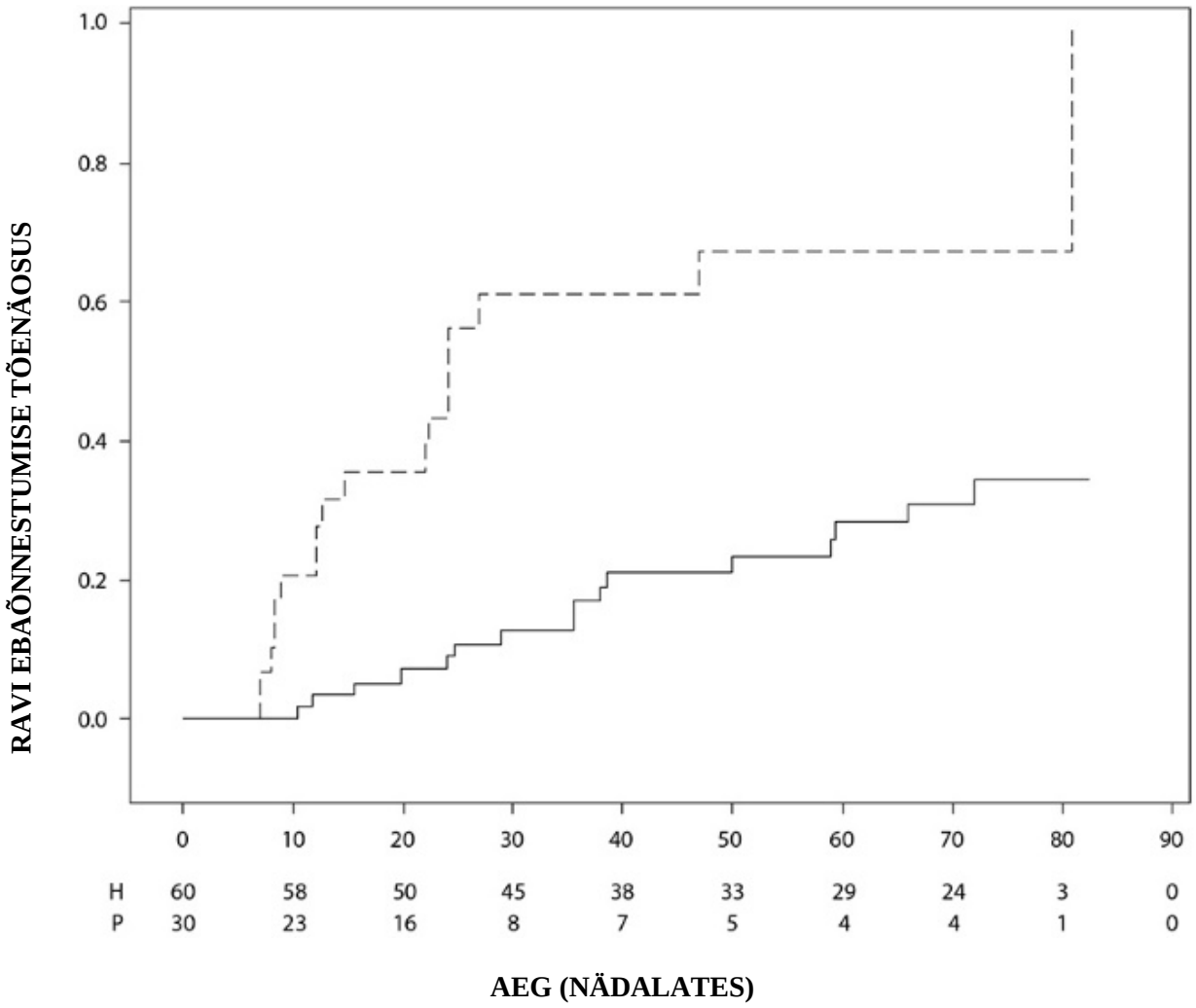
Esmaseks tulemusnäitajaks oli „aeg ravi ebaõnnestumiseni“. Ravi ebaõnnestumise kriteeriumid olid silmapõletiku halvenemine või püsiv mitteparanemine, osaline paranemine koos püsiva kaasneva

silmahaiguse tekkega või kaasnevate silmahaiguste halvenemine, samaaegselt teiste mittelubatud ravimite kasutamine ja ravi katkestamine pikemaks ajaks.

Kliiniline ravivastus

Adalimumab pikendas märkimisväärselt aega ravi ebaõnnestumiseni võrreldes platseeboga (vt joonis 2, P < 0,0001 logaritmilisest astaktestist). Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni oli 24,1 nädalat platseeboga ravi saanud isikutel, samas kui mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni ei olnud määratav adalimumabiga ravitud isikutel, sest ravi ebaõnnestumist koges vähem kui pool nendest patsientidest. Adalimumab vähendas märkimisväärselt ravi ebaõnnestumise riski: 75% võrreldes platseeboga, nagu näidatud riskitiheduste suhtega (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast 24 mg/m^2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal polüartikulaarse juveniilse reumatoidartriidiga patsientidele (JIA) vanuses 4…17 aastat oli keskmine minimaalne (väärtused mõõdetud vahemikus 20...48 nädal) adalimumabi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas

5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) samaaegse metotreksaadi manustamise korral.

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 tasakaalukontsentratsioon seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) ja samaaegse metotreksaatravi korral 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal 24 mg/m^2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioon seerumis (määratuna 24. nädalal) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 µg/ml ja samaaegse metotreksaatravi korral 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehakaalust (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehakaalule. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne sisaldus seerumis oli 15,7±6,6 µg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 µg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

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

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

<u>Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel</u>

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

Raske kroonilise naastulise psoriaasiga lastel tõendati adalimumabi kontsentratsioonide ja efektiivsuse puhul ekspositsiooni seos ravivastusega vastavalt PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne korral. PASI 75 ja PGA puhas kuni minimaalne väärtused suurenesid koos adalimumabi kontsentratsioonide

suurenemisega, mõlemad sarnase näiva EC50-ga, mis oli ligikaudu 4,5 µg/ml (95% CI vastavalt 0,4…47,6 ja 1,9…10,5).

Täiskasvanud

Pärast 40 mg annuse ühekordset subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolme uuringu põhjal leitud adalimumabi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 40 mg subkutaanse annuse manustamist oli 64%. Pärast ühekordsete intravenoossete annuste (0,25...10 mg/kg) manustamist olid kontsentratsioonid proportsionaalsed annusega. Pärast 0,5 mg/kg (u 40 mg) annuste manustamist oli kliirens 11...15 ml/tunnis, jaotusruumala (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 metotreksaadita) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne püsikontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

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

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

Induktsiooniperioodil saavutatakse Crohni tõvega patsientidel adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal. Keskmist minimaalset püsikontsentratsiooni ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel 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 µg/ml saavutamiseni.

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

Eritumine

Enam kui 1300 RA patsiendilt saadud andmetega tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid adalimumabi suuremat kliirensit suurema kehakaalu puhul. Pärast kehakaalu erinevuste

korrigeerimist tundus sool ja vanusel olevat minimaalne mõju adalimumabi kliirensile. Vaba adalimumabi (mis ei ole seondunud adalimumabivastaste antikehadega) sisaldus seerumis oli madalam määratavate adalimumabivastaste antikehadega patsientidel.

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Sidrunhappemonohüdraat
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sorbitool
Polüsorbaat 20
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 viaali väliskarbis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imraldi 40 mg süstelahus ühekordses viaalis (I tüüpi klaas), millel on kummist punnkork, alumiiniumsulgur ja eemaldatav kate.

Ühes pakendis on kaks karpi, mis sisaldavad järgmist:
Üks viaal (0,8 ml steriilse lahusega), üks tühi steriilne süstal, üks süstlanõel, üks viaaliadapter ja kaks alkoholipadjakest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1216/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

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

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

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

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravim ei sisalda teadaolevat toimet omavaid abiaineid.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)
Selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Imraldi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

Adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab liigesekahjustuse progresseerumist (mõõdetuna röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Imraldi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidele alates 2 aasta vanusest, kelle ravivastus ühele või enamale

haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav. Imraldi’t võib manustada monoteraapiana juhul, kui esineb talumatus metotreksaadi suhtes või kui ravi jätkamine metotreksaadiga ei ole kohane (monoteraapia efektiivsu vt lõik 5.1). Adalimumabi ei ole uuritud alla 2-aastastel patsientidel.

Entesiidiga seotud artriit

Imraldi on näidustatud entesiidiga seotud aktiivse artriidi raviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel konventsionaalse raviga saavutatud ravivastus on olnud ebapiisav või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit (AS)

Imraldi on näidustatud raske aktiivse ankiloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on olnud ebapiisav.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

Imraldi on näidustatud raske aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ei ole AS radiograafilist leidu, kuid esinevad objektiivsed põletikuleiud (CRV tõus ja/või MRT leid) ja kelle ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või kellel esineb talumatus nende ravimite suhtes.

Psoriaatiline artriit

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

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

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

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

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidele, kellel puudus ravivastus täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga või kes ei talu või kellel on sellised ravikuurid meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Crohni tõbi lastel

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastele (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 sellised ravikuurid vastunäidustatud.

Haavandiline koliit

Imraldi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav või kes ei talu või kellel on sellised ravikuurid meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Haavandiline koliit lastel

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

Uveiit

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

Uveiit lastel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Reumatoidartriit

Imraldi soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena. Imraldi'ga ravi ajal tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Imraldi'ga ravi ajal võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, MSPVAde või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimist teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võivad mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg 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 tekkimisel.

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

Ankiloseeriv spondüliit, radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

Imraldi soovitatav annus ankiloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mida manustatakse igal teisel nädalal ühekordse annusena subkutaanse süstena.

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

Psoriaas

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

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

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

Hidradeniidiga täiskasvanud patsientidele on soovituslik Imraldi manustamisskeem 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 15. päeval 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Imraldi'ga ravi ajal võib jätkata antibiootikumide võtmist. Imraldi'ga ravi ajal on soovitatav puhastada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptikumiga.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata Imraldi annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1).

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

Crohni tõbi

Soovitatav manustamisskeem Imraldi'ga ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (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 subkutaanse süstena. Kui patsient on lõpetanud Imraldi kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib Imraldi't uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast eelmisest annusest rohkem kui 8 nädala möödumist on vähe kogemusi.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

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

Haavandiline koliit

Soovitatav manustamisskeem Imraldi'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 subkutaanse süstena.

Säilitusravi ajal võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Imraldi'le, manustatuna 40 mg igal teisel nädalal, nõrgeneb, võivad saada kasu annuse suurendamisest 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2…8 ravinädala jooksul. Imraldi'ga ravi ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Uveiit

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

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

<u>Patsientide erirühmad</u>

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit alates 2 aasta vanusest

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

Tabel 1. Imraldi annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

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

Kliiniline ravivastus 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

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

Tabel 2. Imraldi annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

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

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

Naastuline psoriaas lastel

Imraldi soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4 kuni 17 aastat põhineb kehakaalul (tabel 3). Imraldi't manustatakse subkutaanselt süstena.

Tabel 3. Imraldi annus naastulise psoriaasiga lastel

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

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

Kui Imraldi korduvravi on näidustatud, tuleb järgida eespool kirjeldatud juhiseid 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 aastast, kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Mädast hidradeniiti põdevatel noorukitel ei ole adalimumabi kliinilisi uuringuid läbi viidud. Neil patsientidel on adalimumabi annus kindlaks määratud lähtuvalt farmakokineetilisest modelleerimisest ja simulatsioonist (vt lõik 5.2).

Imraldi soovitatav annus on 80 mg 0-nädalal, seejärel alates 1. nädalast 40 mg igal teisel nädalal. Ravim manustatakse subkutaanse süstega.

Noorukitel, kelle ravivastus igal teisel nädalal süstitavale Imraldi 40 mg annusele on ebapiisav, võib kaaluda annuse suurendamist – 40 mg Imraldi’t igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Vajadusel võib Imraldi’ga ravi ajal jätkata antibiootikumide kasutamist. Imraldi’ga ravi ajal on soovitatav mädase hidradeniidi haiguskoldeid igapäevaselt loputada paikse antiseptikumiga.

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

Ravi katkestamisel võib Imraldi’ga ravi vajadusel uuesti alustada.

Pikaajalise ravi jätkamise kasu ja riske tuleb aeg-ajalt hinnata (vt täiskasvanute andmed lõigus 5.1).

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

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 4. Imraldi annus Crohni tõvega lastel

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 5. Imraldi 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 Imraldi 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.

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

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

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

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

Uveiit lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus ravist adalimumabiga ilma samaaegse metotreksaadita.

Tabel 6. Imraldi annus uveiidiga lastel

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

Imraldi'ga 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).

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel selle näidustuse korral.

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

Manustamisviis

Imraldi't manustatakse subkutaanse süstena. Täpsed juhised on pakendi infolehes.

40 mg täisannuse manustamiseks on patsientidele saadaval 40 mg süstel ja pen-süstel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infektsioonid

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

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

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

Tõsised infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Hospitaliseerimisest ja surmajuhtudest on teatatud seoses infektsioonidega.

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 Imraldi'ga ravi alustamist tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab hõlmama põhjalikku patsiendi anamneesi hindamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või eelneva võimaliku kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliinianalüüs ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute tegemine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliinianalüüsi võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

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

Tuberkuloosivastase profülaktilise ravi läbiviimist enne ravi alustamist Imraldi'ga tuleb samuti kaaluda patsientidel, kellel on mitmeid või olulisi tuberkuloosi riskitegureid vaatamata negatiivsele tuberkuloosianalüüsile ja patsientidel kellel on anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul ravikuuri läbimine pole kinnitust leidnud.

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

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole juhul, kui Imraldi'ga ravi ajal või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, 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 Imraldi manustamine kohe lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

<u>B-hepatiidi reaktiveerumine</u>

B-hepatiidi reaktiveerumist 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 Imraldi'ga ravi alustamist uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringu tulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Imraldi'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 viirusevastast ja TNF-antagonisti ravi saavate patsientide ravimise kohta vältimaks HBV reaktiveerumist. Patsientidel, kelle HBV reaktiveerub, tuleb Imraldi'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

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

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud arvus TNF-antagonistidega tehtud 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 ilmnenud noortel täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud samaaegselt asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse puhul. Asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja adalimumabi samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku riski tuleb hoolikalt kaaluda. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse Imraldi'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 adalimumabiga ravi erilise ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, eriti patsientidel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressiivne ravi või psoriaasiga patsientidel, keda on ravitud PUVA'ga, tuleb kontrollida mittemelanoomse nahavähi suhtes enne ravi alustamist ning ravi ajal Imraldi'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 ravitud patsientide hulgas võrreldes kontrollrühmaga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Vaktsineerimised

Uuringus, kus 226 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendile manustati adalimumabi või platseebot, täheldati sarnaseid antikeha reaktsioone 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 tehakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile 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 tehtud 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 Imraldi't kasutama ettevaatusega. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on Imraldi vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Imraldi'ga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

Kuna risk infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkeks ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete avaldumiseks võib olla suurenenud, ei ole soovitatav manustada adalimumabi samaaegselt teiste bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja 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 poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Imraldi'ga ravi ajal, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastika kohta 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 soodusta 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

Ravim sisaldab ravim vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel on uuritud adalimumabi kasutamist nii monoteraapiana kui koos metotreksaadiga. Adalimumabi kasutamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

Imraldi ja abatatsepti 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 Imraldi’ga ravi.

Rasedus

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

Prospektiivne kohortregister hõlmas 257 reumatoidartriidi (RA) või Crohni tõvega (CD) naist, kes said ravi adalimumabiga vähemalt raseduse esimese trimestri jooksul, ning 120 RA või CD naist, kes ei saanud ravi adalimumabiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli suurte sünnidefektide esinemissagedus sündimisel. Vähemalt ühe elusa, suure sünnidefektiga lapse sünniga lõppenud raseduste määr oli adalimumabiga ravitud RA naiste seas 6/69 (8,7%) ja ravi mittesaanud RA naiste seas 5/74 (6,8%) (kohandamata šansside suhe (OR) 1,31; 95% CI 0,38…4,52); adalimumabiga ravitud CD naiste seas 16/152 (10,5%) ja ravi mittesaanud CD naiste seas 3/32 (9,4%) (kohandamata OR 1,14; 95% CI 0,31…4,16). Kohandatud OR (võttes arvesse algtaseme erinevusi) oli 1,10 (95% CI 0,45…2,73) RA ja CD kombineerimisel. Puudusid olulised erinevused adalimumabiga ravi saanud ja mittesaanud naiste vahel teiseste tulemusnäitajate (spontaanabordid, kergemad sünnidefektid, enneaegne sünnitus, sünnikaal ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) osas ning surnult sündidest ja väärarengutest ei teatatud. Andmete tõlgendamist võib mõjutad uuringu metodoloogiline piiratus, sh väike valimi suurus ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

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

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

Raseduse ajal adalimumabiga ravitud naistel võib adalimumab läbida platsentat, jõudes vastsündinu seerumisse. Selle tulemusel võib neil vastsündinutel olla infektsioonide risk suurenenud. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud

adalimumabile, ei ole soovitatav vähemalt viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi annust.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kesksete uuringute kontrolliga topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollrühma patsientidest.

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

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

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

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest 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 (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7.
Kõrvaltoimed

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos[1)], vaskuliit
	Harv	Anafülaksia[1)]
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide sisalduse tõus
	Sage	Hüpokaleemia, kusihappe sisalduse tõus, ebanormaalne vere naatriumi sisaldus, hüpokaltseemia hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum[1)], treemor, neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos, demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, 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
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordi aneurüsm, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe, köha
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia[1)], interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit, pleuraefusioon[1)]
	Harv	Kopsufibroos[1)]
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia, näo turse
	Harv	Soolemulgustus
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Suurenenud maksaensüümide aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, bilirubiinisisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktiveerumine[1)], autoimmuunhepatiit[1)]
	Teadmata	Maksapuudulikkus[1)]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve)
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas)[1)], urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia[1)], 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	Lihaste ja luustiku valu
	Sage	Lihasespasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	Luupuse laadne 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, püreksia [1)]
	Aeg-ajalt	Põletik

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade analüüs (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikehad), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	kehakaalu suurenemine[2)]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8
** sealhulgas avatud jätku-uuringud
[1)] sealhulgas spontaansed teated
[2)] Täiskasvanutel erinevatel näidustustel 4...6 kuud kestnud raviperioodil oli kehakaalu keskmine muutus lähtetasemest adalimumabi kasutamisel 0,3...1,0 kg ja platseebo kasutamisel 0,4...0,4 kg. Pikaajalistes jätku-uuringutes ilma kontrollrühmata, kus keskmine ravikestus oli ligikaudu 1...2 aastat, täheldati kehakaalu suurenemist 5...6 kg võrra, eelkõige Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatel patsientidel. Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge, kuid seda saab seostada adalimumabi põletikuvastase toimega.

Mädane hidradeniit

Patsientidel, kes said mädase hidradeniidi ravi adalimumabiga iganädalaselt, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiit

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

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

Infektsioonid

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsientaasta 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 patsientaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontroll-ravimi puhul 0,03 patsientaasta kohta.

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

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

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat ja mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravikestus ületab 26 439 patsientaastat, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsientaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuar kuni 2010. aasta detsember pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel spontaansete teadete põhjal ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsientaasta kohta. Mittemelanoom nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on spontaansete teadete põhjal vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsientaasta kohta (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitud patsientidel harva teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi esinemisest (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Autoantikehade leidu seerumis uuriti reumatoidartriidi uuringutes I…V mitmel ajahetkel. Nendes uuringutes täheldati 24. nädalal antinukleaarsete antikehade positiivseid tiitreid 11,9% adalimumabi saanud ja 8,1% platseebot ja kontrollravimit saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. 3441 patsiendist, keda raviti Imraldi'ga kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, kahel ilmnesid 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 kontrolliga 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 kontrolliga 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% adalimumabiga ravitutest 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 kontrolliga 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 patsientidel.

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

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

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

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

<u>Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga</u>

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

<u>Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine</u>

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku 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

Imraldi 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 sisalduse muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC_{50} = 0,1...0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes on adalimumabi uuritud enam kui 3000 patsiendil. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti viies randomiseeritud topeltpimedas hea kontrolliga uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud. Süstekoha valu adalimumabi 40 mg/0,4 ml kasutamisel hinnati kahes randomiseeritud aktiivse kontrolliga ühepoolselt pimendatud kahe perioodiga ristuuringus.

RA I uuringus osales 271 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga ja kellel metotreksaadi iganädalaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli

olnud ebapiisav ja kelle iganädalane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA II uuringus osales 544 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 või 40 mg adalimumabi nahaaluse süstena, 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 III uuringus osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aasta ja kellel ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaati annuses10 mg igal nädalal. Selles uuringus oli kolm rühma. Esimene sai platseebot kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi kord nädalas 52 nädala jooksul. Kolmas rühm sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo manustamisega vahepealsetel nädalatel. Pärast esimest 52 nädalat kaasati 457 patsienti avatud jätku-uuringusse, kus manustati 40 mg adalimumabi/metotreksaati igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

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

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

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

ACR vastus

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

Tabel 8. ACR vastused platseebokontrolliga uuringutes (patsientide protsent)

Vastus	RA I uuring[a]**		RA II uuring[a]**		RA III uuring[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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kuud	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kuud	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kuud	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kuud	-	-	-	-	4,5%	23,2%

[a] RA I uuring 24. nädalal, RA II uuring 26. nädalal ja RA III uuring 24. ja 52. nädalal
[b] 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal
[c] MTX = metotreksaat
**p < 0,01, adalimumab *versus* platseebo
- Ei kohaldu

RA I…IV uuringus 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 III uuringus jäid paranenud näitajad püsima 52 nädala kestel.

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

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

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

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

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

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

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

Radiograafiline vastus

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

RA III uuringu avatud jätku-uuringus säilitatakse liigesekahjustuse progressiooni vähenenud määr rühmal 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 progresseerumist, mis on määratud muutusega modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega. 79 patsienti 207-st, keda raviti 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal, hinnati radiograafiliselt 10. aastal. Nendest 40 patsiendil ei täheldatud liigesekahjustuse progresseerumist, mis on määratud kui muutus modifitseeritud Sharpi koguskooris 0,5 või vähem võrreldes algväärtusega.

Tabel 10. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA III uuringus

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

[a] metotreksaat
[b] 95% metotreksaadi ja adalimumabi tulemuste muutuse erinevuste usaldusvahemik
[c] põhineb astaktestil
[d] liigesepilu kitsenemine

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

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

	MTX N = 257 (95% usaldus-vahemik)	Adalimumab N = 274 (95% usaldus-vahemik)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95% usaldus-vahemik)	p-väärtus[a]	p-väärtus[b]	p-väärtus[c]
Sharpi koguskoor	5,7 (4,2…7,3)	3,0 (1,7…4,3)	1,3 (0,5…2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni aste	3,7 (2,7…4,7)	1,7 (1,0…2,4)	0,8 (0,4…1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skoor	2,0 (1,2…2,8)	1,3 (0,5…2,1)	0,5 (0…1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-väärtus on leitud pärast metotreksaadi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[b] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.
[c] p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoteraapia ja metotreksaadi monoteraapia tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U analüüsi.

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

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupärases, adekvaatses ja hea kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) puude indeksit, mis oli RA III uuringu 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 III uuringus 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 I, III ja IV uuring).

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

Süstekoha valu

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

Aksiaalne spondüloartriit

Ankyloseeriv spondüliit (AS)

Kahes randomiseeritud, 24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus hinnati adalimumabi toimet (40 mg igal teisel nädalal) 393 aktiivse ankyloseeriva spondüliidiga (ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bathi ankyloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (BASDAI)] oli kõikides rühmades 6,3) patsiendil, kelle vastus konventsionaalsele ravile oli olnud ebapiisav. 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 20, said igal teisel nädalal varajases avatud uuringus subkutaanselt 40 mg adalimumabi ja järgnevates topeltpimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanuid.

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

Tabel 12. Efektiivsuse vastused platseebokontrolliga AS uuringus – I uuring, nähtude ja sümptomite vähenemine

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

***,** Statistiliselt oluline p < 0,001, < 0,01 korral kõikide võrdluste jaoks adalimumabi ja platseebo vahel 2., 12. ja 24. nädalal.
[a] Anküloseeriva spondüliidi hinnangud
[b] Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks

Nii SF 36 kui ka Anküloseeriva Spondüliidi Elukvaliteedi Küsimustiku (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL) põhjal toimus adalimumabiga ravitud patsientidel märkimisväärselt suurem paranemine 12. nädalal, mis jäi püsima kuni 24. nädalani.

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

Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

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

Uuringu alustamisel sai 33 patsienti (18%) samaaegset ravi haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega ja 146 patsienti (79%) said MSPVAd. 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] MRT niuderistluu liigestest[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRT lülisambast[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Spondüloartriidi rahvusvahelise liidu hinnangud
[b] Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks
[c] Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor
[d] keskmine muutus võrreldes ravieelsete näitajatega
[e] N = 91 platseebo ja N = 87 adalimumab
[f] ülitundlik C-reaktiivne valk (mg/l)
[g] N = 73 platseebo ja N = 70 adalimumabi
[h] Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsium
[i] N = 84 platseebo ja adalimumab
[j] N = 82 platseebo ja N = 85 adalimumab
***, **, * statistiliselt oluline, kui p < 0,001, p < 0,01 ja p < 0,05, vastavalt adalimumabi ja platseebo kõigis võrdlustes

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

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hsCRV ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravitud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRP) ja 104 (MRT).

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

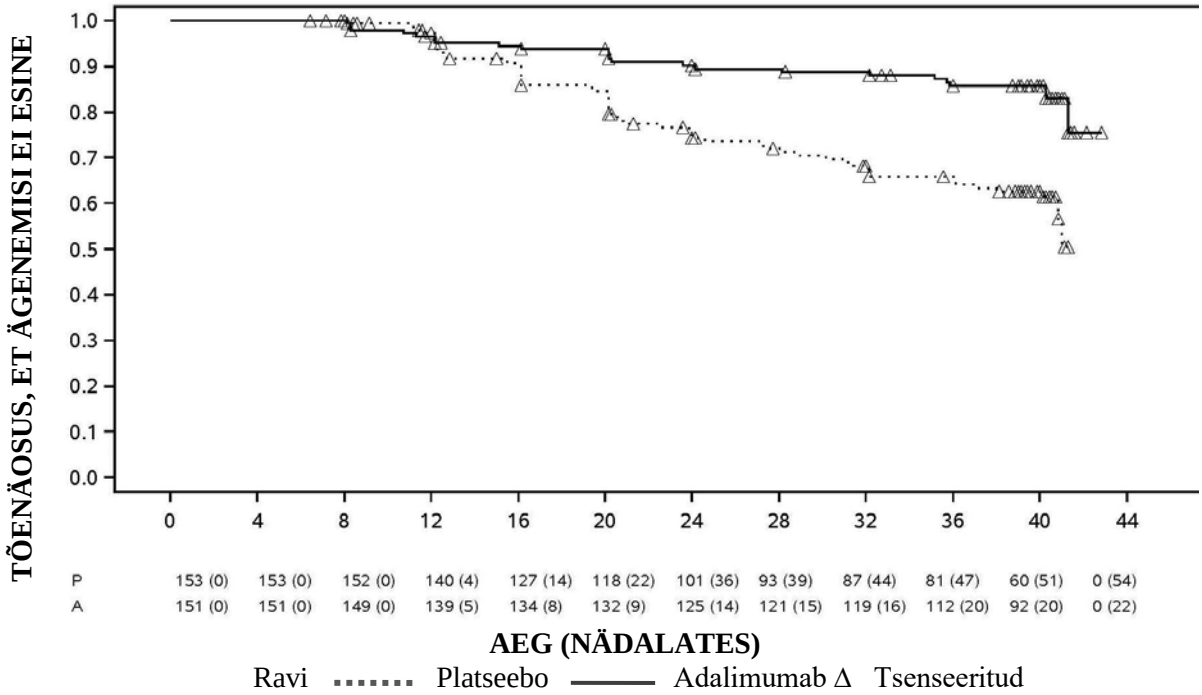
Tervisega seotud elukvaliteeti ja füüsilist funktsiooni hinnati HAQ-S ja SF 36 küsimustike abil. Platseeboga võrreldes esines adalimumabi puhul statistiliselt oluline HAQ-S üldskoori ja SF 36 füüsiliste komponentide skoori (PCS, *Physical Component Score*) kiirem paranemine 12. ravinädalaks algtasemega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

<u>Uuring nr-axSpA II</u>

Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal 28 nädala jooksul. Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valgu) 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 ≥ 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: Uuringus nr-axSpA II haiguse ägenemiseni kulunud aja kokkuvõtvad Kaplani-Meieri kõverad



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

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

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

Tabel 14. Ravivastuse efektiivsus uuringu nr-axSpA II platseebokontrolliga perioodil

Topeltpime ravivastus 68. nädalal	**Platseebo N=153**	**Adalimumabi 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 (*Ancylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Osalise ägenemisena defineeriti ASDAS ≥ 1,3, kuid < 2,1 kahel järjestikusel visiidil.
***, ** Statistiliselt oluline vastavalt p < 0,001 ja < 0,01 puhul, kõigis Adalimumabi ja platseebo võrdlustes.

Psoriaatiline artriit

Mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahe platseebokontrolliga uuringu käigus, PsA I ja II uuring. PsA I uuring kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA II uuring 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 uuritud patsientide väikesele arvule puuduvad küllaldased tõendid adalimumabi efektiivsusest anküloseeriva spondüliidilaadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

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

	PsA I uuring		**PsA II uuring**	
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%***	-	-
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	-	-
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14% *
24. nädal	1%	23%***	-	-

*** p < 0,001 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral
* p < 0,05 kõigi adalimumabi ja platseebo vaheliste võrdluste korral
- Ei kohaldu

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

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

Adalimumabiga ravi aeglustas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna lähteväärtuselt keskmise mTSS järgi (keskmine ± standardhälve) 0,8 ± 2,5 platseeborühmas (24. nädalal) ja 0,0 ± 1,9; p<0,001 adalimumabi rühmas (48. nädalal).

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

Psoriaas

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli ≥ 10% ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes

olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi III uuring).

Psoriaasi I uuring (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 ravitsüklit liikusid patsiendid, kes olid saanud vähemalt PASI 75 vastuse (PASI tulemuse paranemine vähemalt 75% võrreldes ravi algusega), edasi ravitsüklisse B ning hakkasid saama avatud uuringus 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Patsiendid, kes suutsid säilitada ≥ PASI 75 tulemuse ravi 33. nädalal ja randomiseeriti algselt raviks tsüklis A, randomiseeriti uuesti tsüklis C ning 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 II uuring (CHAMPION) võrdles adalimumabi ohutust ja efektiivsust metotreksaadi ja platseeboga 271-l patsiendil. Patsiendid said platseebot, MTX 7,5 mg algannuse ja seejärel 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 ≥ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravirühmi läbivalt keskmine PASI algtase oli 19,7 ja PGA algtaseme tulemus varieerus „kergest" (<1%) „mõõdukani" (48%) „raskeni" (46%) ja „väga raskeni" (6%).

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

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

Tabel 16. Ps I uuring (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 II uuring (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 I uuringus 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja randomiseeriti uuesti platseebo suhtes 33. nädalal, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist" (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat <PASI 50 võrreldes algtasemega koos minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusuga võrreldes 33. nädalaga) võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001. Kõikidest patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebole ja seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud kordusravikuuri.

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

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

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

Avatud jätku-uuringus, mille käigus suurendati patsientide annust 40 mg-lt igal teisel nädalal 40 mg-ni üks kord nädalas, 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 III uuring (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 IV uuringus võrreldi adalimumabi ja platseebo efektiivsust ja ohutust 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 hindamised hõlmasid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnangut sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeksit (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 18). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli erineval määral haigusest haaratud (BSA ≥ 10% [60% patsientidest] ning BSA < 10% ja ≥ 5% [40% patsientidest]).

Tabel 18. Psoriaasi IV uuringu 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**
≥ 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 ilmnes DLQI statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Mädane hidradeniit

Adalimumabiga ravi ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud topeltpimedates platseebo kontrollrühmaga uuringutes ning avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske hidradeniidiga (HS) täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt 3-kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või puudulik ravivastus. HS-I ja HS-II patsientidel oli Hurley II või III staadiumi haigus vähemalt 3 abstsessi või põletikulise sõlmega.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

Põletikuliste kollete vähenemist ning abstsesside suurenemise vältimist ja eritisega fistuleid hinnati mädase hidradeniidi kliinilise ravivastuse mõõdiku (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) abil (vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suureneda abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes). HS-ga seotud nahavalu vähenemist hinnati arvulise hinnanguskaala abil patsientidel, kes alustasid uuringus osalemist algskooriga 3 või enam 11-punktilisel skaalal.

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 patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

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**
Kliiniline ravivastus mädasele hidradeniidile (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% nahavalu vähenemine[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* *P* < 0,05, ****P* < 0.001, adalimumab *versus* platseebo
[a] Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas.
[b] Patsientide hulgas, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3, põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0…10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujutletav nahavalu.

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

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

Patsientide hulgas, kellel esines 12. ravinädalal vähemalt osaline ravivastus raviskeemile adalimumabi 40 mg igal nädalal, oli HiSCR määr 36. nädalal kõrgem nendel, kes jätkasid adalimumabi iganädalase raviskeemiga kui patsientidel, kellel manustamise 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 ravi adalimumabiga, oli HiSCR määr 48. nädalal 68,3% ja 96. nädalal 65,1%. Pikaajaline ravi adalimumabiga annuses 40 mg nädalas 96 nädala jooksul uusi ohutusleide esile ei toonud.

Patsientide hulgas, kellel uuringutes HS-I ja HS-II katkestati ravi adalimumabiga 12. nädalal , taastus HiSCR määr katkestamise eelse tasemeni 12 nädalat pärast adalimumabiga ravi taasalustamist annusega 40 mg igal (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 ravimi võtmist.

Kliinilise paranemise algust (defineeritud kui CDAI < 150) hinnati kahes uuringus, CD I uuring (CLASSIC 1) ja CD II uuring (GAIN). CD I uuringus randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravirühmast; platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD II uuringus 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 III uuringus (CHARM). CD III uuringus said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid saama kas 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot kogu 56 nädalat kestva uuringu jooksul. Kliinilise vastusega (vähenemine CDAI ≥ 70) patsiendid stratifitseeriti 4. nädalal ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati järk-järgult vähendada pärast 8. nädalat.

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

Tabel 21. Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)

	CD I uuring: infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD II uuring: 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 proportsioonide paarikaupa võrdlused adalimumab *versus* platseebo
* p < 0,001
** < 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 III uuringus esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline ravivastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnes ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 22. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

Tabel 22. Kliinilise paranemise induktsioon ja ravivastus (patsientide protsent)

	Platseebo	**40 mg adalimumabi igal teisel nädalal**	**40 mg adalimumabi igal nädalal**
26. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroidideta paranemisel >= 90 päeva[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroidideta paranemisel > = 90 päeva[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
** p < 0,02 adalimumabi *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
[a] Nendest, kes saavad ravieelselt ka kortikosteroide

Patsientide hulgast, kellel ei olnud ravivastust 4. nädalal, saavutas 43% adalimumabi saavat patsienti ravivastuse 12. nädalaks, võrreldes 30% platseeborühma patsientidega. Need tulemused näitavad, et mõned patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu ravi jätkamisest 12. nädalani. Ravi, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

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

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 rühma patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskoorita < 1) hinnati 8. nädalal.

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

Patsiendid, kelle ravi alustati adalimumabi 160/80 mg annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% *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	**Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal**
52. nädal	**N = 246**	**N = 248**
Kliiniline ravivastus	18%	30%*
Kliiniline paranemine	9%	17%*
Limaskesta paranemine	15%	25%*
Steroidideta 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 ilma alamskoorita > 1;
Kliiniline ravivastus on Mayo skoori vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30% pluss vähenemine rektaalveritsuste alamskooris [RBS, *rectal bleeding subscore*] ≥ 1 või RBS absoluutväärtus 0 või 1;
*p< 0,05 adalimumab *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
**p< 0,001 adalimumab *versus* platseebo proportsioonide paariviisiline võrdlus
[a] Nendest, kes saavad ravieelselt ka kortikosteroide

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

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

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

Haiglaravi sagedus

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

Elukvaliteet

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

Uveiit

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

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kellel oli aktiivne uveiit vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järkjärguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

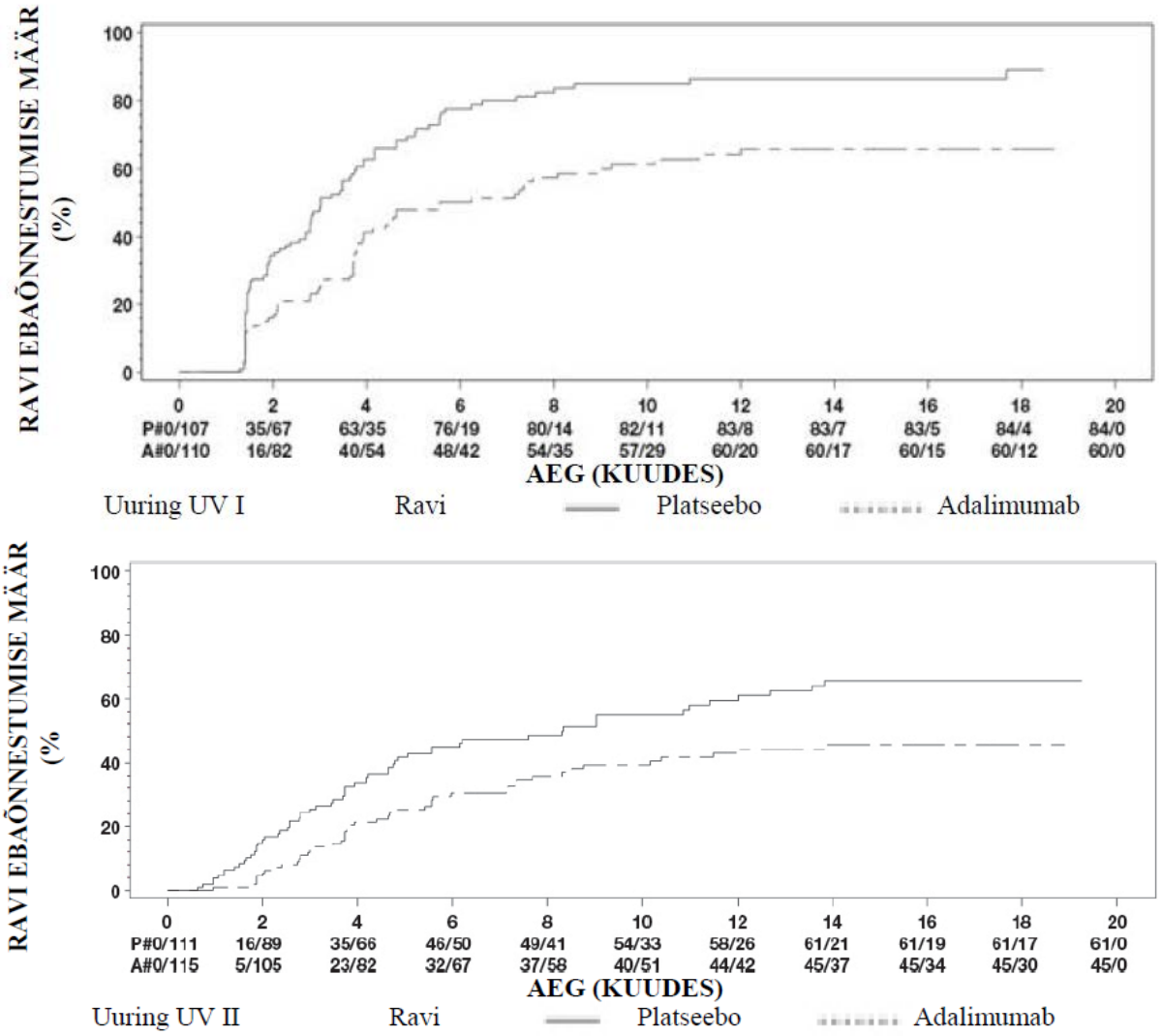
Märkus: Ravi ebaõnnestumist 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

[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 esines vähem kui pooltel ohustatud uuritavatest.

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



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

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

UV I ja UV II uuringute kontrollita pikaajalistesse jätku-uuringutesse kaasatud 424 st isikust 60 leiti olevat mittesobivad (nt kõrvalekalded või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatiale, 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 latentses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste ≤ 0,5+, klaaskeha hägususe aste ≤ 0,5+) kaasneva steroidiannusega ≤ 7,5 mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

Adalimumabiga ravimise ajal võivad välja kujuneda adalimumabi vastased 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 kestva oligoartriidiga).

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4...17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (*open-label lead in phase*, OL LI) jagati patsiendid kahte rühma: MTX'iga (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX'i ravirühma patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravimi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVAde ja prednisooni stabiilseid annuseid (≤ 0,2 mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m^2 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

Vanuserühm	Patsientide hulk algpunktis N (%)	Väikseim, mediaanne ja suurim
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 topeltpimedasse faasi randomiseerimiseks ning said, kas adalimumabi 24 mg/m^2 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 põhilisest ACR 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

Valim Faas	MTX		Ilma MTX'ta	
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]
Mediaanaeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

[a] Laste ACR 30/50/70 vastused 48. nädalal on oluliselt paremad kui platseeboga ravitud patsientidel
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 32-l mõõduka kuni raske aktiivse polüartikulaarse JIA diagnoosiga lapsel (vanuses 2 kuni < 4 aastat või 4 aastat ja vanemad, kehakaaluga < 15 kg). Patsientidele manustati adalimumabi annuses 24 mg/m^2 kehapinna 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 MSPVAd.

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

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m^2 kehapinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetus, 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 teiseste tulemusnäitajate osas nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

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

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

Tabel 27. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

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

[a] MTX = metotreksaat
[b] P = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumabi 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 ohutusalaste leidudeta.

Mädane hidradeniit noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehakaalust 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). Uuritvad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

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

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

Tabel 28. Säilitusraviskeem

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	Madal annus 20/10 mg igal	p-väärtus[1]
Kortikosteroidide katkestamine	**N = 33**	**N = 38**	
26. nädal	84,8 %	65,8 %	0,066
52. nädal	69,7 %	60,5 %	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. nädal	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulite paranemine[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. nädal	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nädal	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus.
[2] Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26 nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele
[3] Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil

Statistiliselt oluline kehamassiindeksi ja kasvu kiiruse suurenemist (paranemist) ravi algusest 26. ja 52. nädalani täheldati mõlemas ravirühmas.

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kliiniline paranemine PMS-i järgi (määratletud kui PMS ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 8. nädalal ja kliiniline paranemine FMS-i järgi (*Full Mayo Score*, täielik Mayo skoor) (määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1) 52. nädalal patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus PMS-i järgi 8. nädalal. Kliinilise paranemise määrad PMS-i järgi 8. nädalal kõigi adalimumabi topeltpimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 31.

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

	Adalimumab[a] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal / platseebo 1. nädalal N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimaalselt 160 mg 0-nädalal ja 1. nädalal** N = 47
Kliiniline paranemine	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

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

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja ≥ 30%) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta 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 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ja 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
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

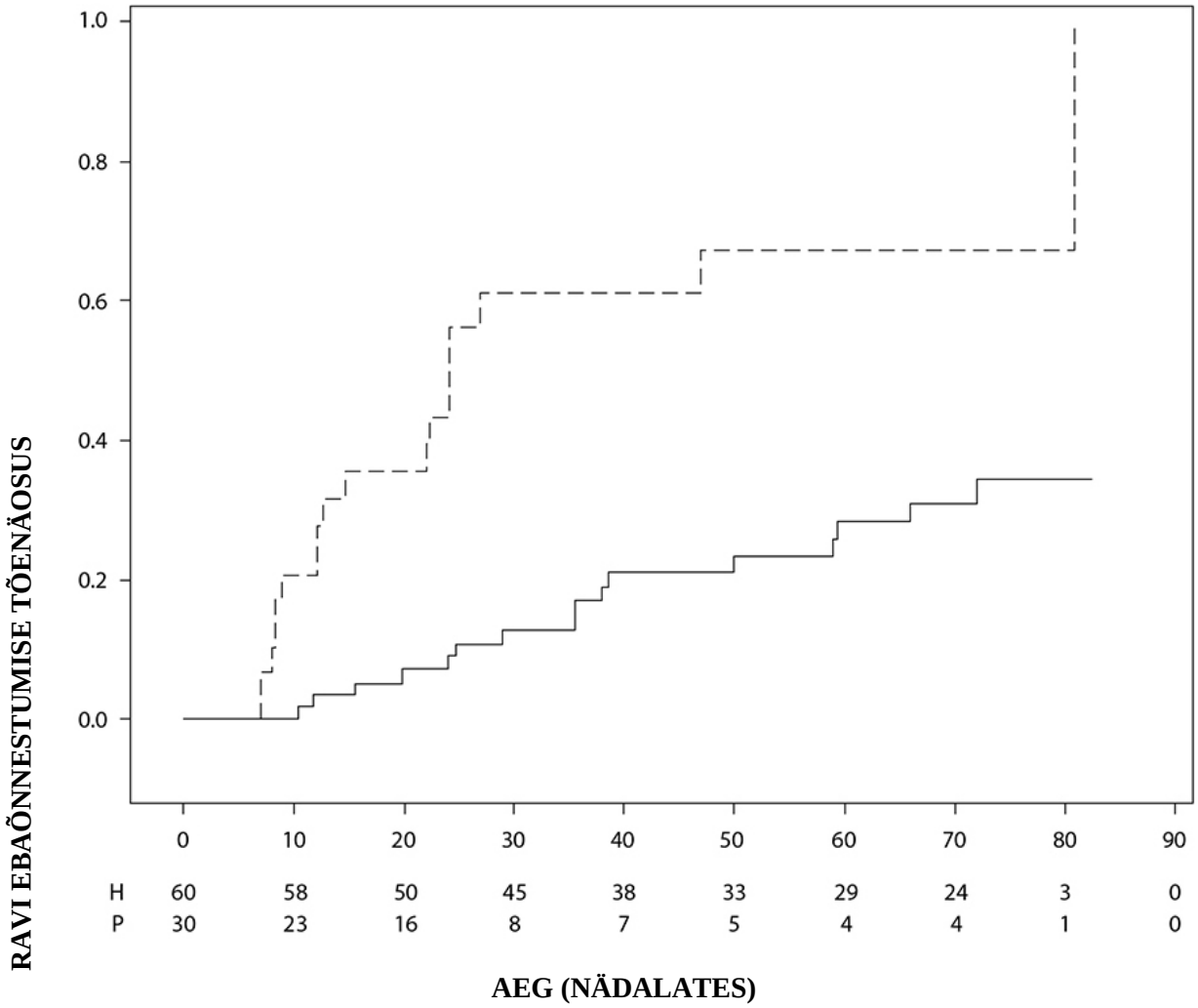
Adalimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud ravile metotreksaadiga. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

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

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



Ravi – – – – Platseebo ——— Adalimumab

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 2 nädalat. Raske reumatoidartriidiga patsientidelt võetud sünoviaalvedelikus oli adalimumabi kontsentratsioon 31...96% kontsentratsioonist seerumis.

Pärast 40 mg adalimumabi subkutaanset manustamist igal teisel nädalal reumatoidartriidiga (RA) täiskasvanud patsientidele oli keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 µg/ml (ilma samaaegse metotreksaadita) ja 8...9 µg/ml (koos metotreksaadiga). Adalimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis suurenes peaaegu proportsionaalselt annusega pärast 20, 40 ja 80 mg subkutaanset manustamist igal teisel nädalal või igal nädalal.

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

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 tasakaalukontsentratsioonid seerumis ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) ja samaaegse metotreksaatravi korral 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV).

Pärast igal teisel nädalal 24 mg/m^2 (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna 24. nädalal) ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral 8,8 ± 6,6 µg/ml ja samaaegse metotreksaatravi korral 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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

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

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

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

Induktsiooniperioodil saavutatakse Crohni tõvega patsientidel adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal. Keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Mõõduka kuni raske Crohni tõvega lastel oli adalimumabi avatud induktsiooniannus sõltuvalt kehakaalust (piiriks oli 40 kg) 0- ja 2. nädalal vastavalt 160/80 mg või 80/40 mg. 4. nädalal randomiseeriti patsiendid säilitusravi rühmadesse vahekorras 1:1 saama kas standardannust (40/20 mg igal teisel nädalal) või madalat annust (20/10 mg igal teisel nädalal) vastavalt kehakaalule. 4. nädalal saabunud adalimumabi keskmine (±SD) minimaalne sisaldus seerumis oli 15,7±6,6 µg/ml patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg (160/80 mg) ja 10,6±6,1 µg/ml patsientidel kehakaaluga < 40 kg (80/40 mg).

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

Induktsiooniperioodil saavutatakse haavandilise koliidiga patsientidel adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal. Keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni ligikaudu 8 µg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

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

Adalimumabi ekspositsiooni prognoosimiseks uveiidiga lastel kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni teiste näidustustega (psoriaas lastel, juveniilne idiopaatiline artriit, Crohni tõbi lastel ja entesiidiga seotud artriit) lastel täheldatud farmakokineetika põhjal. Puuduvad kliinilise ekspositsiooni andmed küllastusannuse kasutamise kohta alla 6-aastastel lastel. Prognostilised ekspositsioonid näitavad, et metotreksaadi puudumisel võib küllastusannus viia süsteemse ekspositsiooni algse suurenemiseni.

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

<u>Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel</u>

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

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

Eritumine

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

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumfosfaatmonohüdraat
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Merevaikhape
Kahealuseline naatriumsuktsinaat
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Mannitool
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut Imraldi süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 31 päeva. Süstlit või pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning ära visata, kui seda ei ole kasutatud 31 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

0,4 ml süstelahus üheannuselises süstlis (I tüüpi klaas), millel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse, kummikolb (klorobutüülist), kolvivars, turvakorpusega silinder ja äärik, ette nähtud patsiendile kasutamiseks.

Pakendid:
- 1 süstel koos 2 alkoholipadjakesega
- 2 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 4 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 6 süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,4 ml süstelahus üheannuselises pen-süstlis, mis sisaldab süstlit – ette nähtud patsiendile kasutamiseks. Pen-süstlis asuv süstel on valmistatud I tüüpi klaasist, sellel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse ja kummikolb (klorobutüülist).

Pakendid:
- 1 pen-süstel koos 2 alkoholipadjakesega
- 2 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 4 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega
- 6 pen-süstlit, iga süstel koos 1 alkoholipadjakesega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Taani

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korea Vabariik

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised 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 Ravimiameti nõudel;

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Imraldi turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusprogrammi sisu ja vormingu, sh jaotuskorra ning muud programmi aspektid riikliku pädeva asutusega. Koolitusprogramm on toodud patsiendi teabekaardil.

Patsiendi teabekaardil peab sisaldama järgmist olulist informatsiooni:

- rasked infektsioonid
- tuberkuloos
- vähkkasvajad
- närvisüsteemi probleemid
- vaktsineerimised

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PAKEND SÜSTLIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
1 süstel 2 alkoholipadjakest

2 süstlit
2 alkoholipadjakest

4 süstlit
4 alkoholipadjakest

6 süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge eemaldage nõelakaitset enne, kui olete süstimiseks valmis.
Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlit väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/001 1 süstel
EU/1/17/1216/002 2 süstlit
EU/1/17/1216/003 4 süstlit
EU/1/17/1216/004 6 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imraldi 40 mg süstelahus
adalimumab
s.c

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PAKEND PEN-SÜSTLIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
1 pen-süstel
2 alkoholipadjakest

2 pen-süstlit
2 alkoholipadjakest

4 pen-süstlit
4 alkoholipadjakest

6 pen-süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge eemaldage nõelakaitset enne, kui olete süstimiseks valmis.
Pen-süstlil ei ole nuppu.

Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstlit väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/005 1 pen-süstel
EU/1/17/1216/006 2 pen-süstlit
EU/1/17/1216/007 4 pen-süstlit
EU/1/17/1216/008 6 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 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 ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imraldi 40 mg süstelahus
adalimumab
s.c

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PAKEND VIAALIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
Pakendis on kaks karpi, mõlemad üheks süsteks
Pakendis on kaks karpi ja iga karp sisaldab järgmist:
1 viaal
1 steriilne süstal
1 steriilne süstlanõel
1 steriilne viaaliadapter
2 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamiseks lastel.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlit väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP (PAKEND VIAALIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
1 viaal
1 steriilne süstal
1 steriilne süstlanõel
1 steriilne viaaliadapter
2 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamiseks lastel.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imraldi 40 mg/0,8 ml süstevedelik
adalimumab
s.c

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,8 ml

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PAKEND SÜSTLIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, merevaikhape, kahealuseline naatriumsuktsinaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, mannitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
1 süstel
2 alkoholipadjakest

2 süstlit
2 alkoholipadjakest

4 süstlit
4 alkoholipadjakest

6 süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge eemaldage nõelakaitset enne, kui olete süstimiseks valmis.
Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlit väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/010 1 süstel
EU/1/17/1216/011 2 süstlit
EU/1/17/1216/012 4 süstlit
EU/1/17/1216/013 6 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imraldi 40 mg süstelahus
adalimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PAKEND PEN-SÜSTLIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, merevaikhape, kahealuseline naatriumsuktsinaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, mannitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
1 pen-süstel
2 alkoholipadjakest

2 pen-süstlit
2 alkoholipadjakest

4 pen-süstlit
4 alkoholipadjakest

6 pen-süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge eemaldage nõelakaitset enne, kui olete süstimiseks valmis.
Pen-süstlil ei ole nuppu.

Avada.

Ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstlit väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1216/014 1 pen-süstel
EU/1/17/1216/015 2 pen-süstlit
EU/1/17/1216/016 4 pen-süstlit
EU/1/17/1216/017 6 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imraldi 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 ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imraldi 40 mg süstelahus
adalimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/0,4 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Imraldi'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Imraldi süsti (teile või teie lapsele).
- 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 Imraldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist
3. Kuidas Imraldi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Imraldi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Imraldi ja milleks seda kasutatakse

Imraldi sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on keha immuun(kaitse)süsteemile toimet avaldav ravim.

Imraldi on ette nähtud järgmiste haiguste raviks:
- reumatoidartriit,
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit,
- entesiidiga seotud artriit,
- anküloseeriv spondüliit,
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- psoriaatiline artriit,
- psoriaas,
- mädane higinäärmepõletik,
- Crohni tõbi,
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Imraldi toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkvalkudega.

Adalimumabi sihtmärkvalk on tuumori nekroosi faktor (TNFα), mille sisaldus suureneb ülal loetletud põletikuliste haiguste korral. TNFα külge kinnitudes vähendab Imraldi nende haiguste põletikulisi protsesse.

<u>Reumatoidartriit</u>

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

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

Imraldi’t võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

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

Tavaliselt kasutatakse Imraldi’t koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Imraldi’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

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

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Imraldi’t kasutatakse ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on ankiloseeriv spondüliit või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi’t.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Imraldi’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Imraldi võib pidurdada haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandada 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 küünevallist eraldumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks peetakse probleeme organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Imraldi’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Imraldi’t kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga 30 kg või rohkem, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Imraldi't kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Imraldi toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Kõigepealt antakse teile muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Imraldi't.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Imraldi't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Imraldi'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 need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad.

Imraldi't kasutatakse:
- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist

Imraldi ei tohi kasutada
- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud").

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

Infektsioon

- Kui teil esineb **infektsioon** (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Imraldi kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Imraldi'ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, muud oportunistlikud infektsioonid (ebaharilikud infektsioonid, mida seostatakse immuunsüsteemi nõrgenemisega) 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 Imraldi'ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

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

Reisimine/ korduvad infektsioonid

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

B-hepatiidi viirus

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

Üle 65-aastased

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Imraldi võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Imraldi'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.

Kirurgilised või hambaraviprotseduurid

- Kui teil planeeritakse **kirurgilisi või hambaraviprotseduure**, teavitage oma arsti, et te kasutate Imraldi’t. Teie arst võib soovitada Imraldi’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub **demüeliniseeriv haigus** (närve ümbritsevat müeliinikihti kahjustav haigus nagu hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Imraldi’t kasutada või ravi Imraldi’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud **vaktsiinid** sisaldavad nõrgestatud, kuid haigust esile kutsuvaid elusbaktereid või -viiruseid ja neid vaktsiine ei tohi Imraldi kasutamise ajal manustada. Enne mistahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel tehakse kõik vanusekohased plaanilised vaktsineerimised enne Imraldi’ga ravi alustamist. Kui saate raseduse ajal Imraldi’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Imraldi’ga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **südamepuudulikkus** ja te saate ravi Imraldi’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate Imraldi’t saama.

Palavik, verevalumid, verejooksud või kahvatus

- Mõnel patsiendil võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke infektsioonidega võitlemiseks või verejooksu peatamiseks. Kui teil tekib püsiv **palavik**, või kui teil tekib kergesti **verevalumeid** või **verejookse** või te olete väga **kahvatu**, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Imraldi’t või teisi TNFα blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud **vähkkasvajaid**. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk **lümfoomi** (lümfisüsteemiga seotud vähkkasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud vähkkasvaja) tekkeks. Kui te võtate Imraldi’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Imraldi’t võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti ravimitega nagu asatiopriin või merkaptopuriin. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Imraldi’ga.
- Lisaks on Imraldi’t kasutavatel patsientidel täheldatud **mitte-melanoom nahakasvajaid**. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustused või kui olemasolevate nahakahjustuste või kahjustatud piirkondade välimus muutub, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFα blokaatoriga, esines **peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid**. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFα blokaatoriga on teile sobiv.

Luupuse-laadne sündroom

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

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Imraldi't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstleid, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Imraldi

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

Imraldi't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVAd).

Suurenenud tõsiste infektsioonide tekkeriski tõttu ei tohi Imraldi't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Imraldi süsti.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imraldi'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.
- Imraldi't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Imraldi'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 Imraldi'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Imraldi sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Sorbitool
Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes süstlis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

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

3. Kuidas Imraldi’t kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Imraldi’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Imraldi’ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Imraldi’t.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Imraldi’ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Imraldi süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Imraldi soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet 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. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena, millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Imraldi'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise vahendiga.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannuse, millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline manustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline manustamisskeem on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Imraldi manustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ning seejärel

40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Imraldi annus on 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Imraldi annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on 80 mg (kaks süstet ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama Imraldi süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Imraldi'ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või muude immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Imraldi't võib manustada ka ainuravimina.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg

Imraldi tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Manustamisviis ja -tee

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Kasutusjuhend vt lõik 7.

Kui te kasutate Imraldi't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imraldi’t kasutada

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

Kui te lõpetate Imraldi kasutamise

Otsus Imraldi’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 kauem pärast viimast Imraldi süsti.

Järgmistest kõrvaltoimete tekkimisel tuleb **viivitamatult otsida arstiabi**:
- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arsti teavitada niipea kui võimalik**:
- infektsiooninähud nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
- nõrkus või väsimus;
- köha;
- „sipelgate jooksmise tunne“;
- tuimus;
- kahelinägemine;
- käte või jalgade nõrkus;
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgmiste adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- rasked 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 kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- meeleolu muutused (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- pööritustunne (tunne nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verehüübest tingitud kõva turse);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasespasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab asjaomaste kudede paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;

- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
- südamelihase infarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine pleuraõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvipõletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- multiformne erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne 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);
- Kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil.

Need on muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede väike sisaldus veres;
- punaliblede väike sisaldus veres;
- lipiidide sisaldus suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede suur sisaldus veres;
- vereliistakute väike sisaldus veres;
- kusihappe sisalduse suurenemine veres;
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres;
- kaltsiumi väike sisaldus veres;
- fosfaatide väike sisaldus veres;
- kõrge veresuhkur;
- laktaatdehüdrogenaasi suur sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- kaaliumi väike sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- väike vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imraldi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi sildil 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 Imraldi süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 28 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, tuleb see ära kasutada 28 päeva jooksul või ära visata, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.
Märkige üles kuupäev, millal süstel 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 Imraldi sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Imraldi välja näeb ja pakendi sisu

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis on 0,8 ml läbipaistev kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

Imraldi’t tarnitakse pakendites, milles on 1, 2, 4 või 6 süstlit (I tüüpi klaasist), millel on roostevabast terasest süstlanõel, jäik nõelakaitse, kummikolb, kolvivars, turvakorpus ja äärik, ette nähtud patsiendile kasutamiseks, ning igas pakendis on vastavalt 2, 2, 4 või 6 alkoholis niisutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud

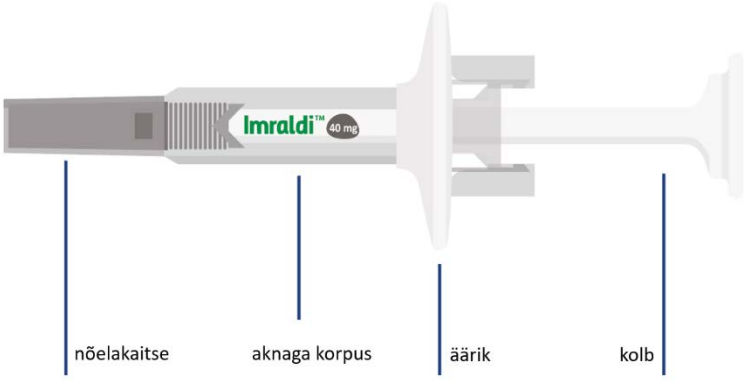
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

7. Kasutusjuhend

Järgige hoolikalt antud juhiseid, nii õpite peagi enesekindlalt süste tegema.

- Enne süstima hakkamist laske arstil või meditsiiniõel endale näidata, kuidas süstlit kasutada. Teie arst või meditsiiniõde peab veenduma, et kasutate süstlit õigesti.

Teie üheannuseline süstel



Pärast seda, kui olete kolvi lõpuni alla vajutanud, tõmbub nõel tagasi, ennetades seega nõelatorkevigastusi.

Süstli hooldus

Süstli säilitamine

- Hoidke süstlit külmkapis, kuid ärge laske külmuda.
- Hoidke süstlit selle karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Süstli kõrvaldamine

- Iga süstel on vaid ühekordseks kasutamiseks. Süstlit ei tohi mingil juhul uuesti kasutada.
- Visake kasutatud süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

Ettevaatusabinõud

- Kui pillasite süstli maha nii et selle nõelakork OLI PEAL, võib süstlit kasutada.
  Kui pillasite süstli maha nii et selle nõelakorki PEAL EI OLNUD, ei tohi süstlit kasutada. Nõel võis saada mustaks või kahjustada.
- Ärge kasutage kahjustatud süstlit.

Süstekoha hooldus

- Valige süstimiseks paksema rasvkoega piirkond:
  Sellised piirkonnad, nt teie kõht, on süstimiseks üldjuhul parimad. Paksema rasvkoega piirkondi on hõlpsam näppude vahele haarata ja need sobivad nõela õigeks sisestamiseks.
- Kasutage iga kord erinevat süstekohta:
  Süstekoha valikul valige piirkond, mida ei ole hiljuti süstitud; seega väldite valu ja verevalumite teket.
- Vajutage aeglaselt kolvile:
  Kiiresti süstimine võib mõnikord valulik olla. Aeglaselt kolvile vajutamine võib muuta süste kergemini talutavaks.

Kuidas süstliga süstida

1. Vajalike vahendite kogumine

Asetage süstel ja alkoholis niisutatud padjakesed puhtale kuivale pinnale.

- Ärge unustage käsi pesta!
- Ärge veel kaitset eemaldage!

2. 15...30 minutiline ooteaeg

Oodake 15...30 minutit ja laske süstlil toatemperatuurini soojeneda, kuna see aitab vähendada valu süstimise ajal.

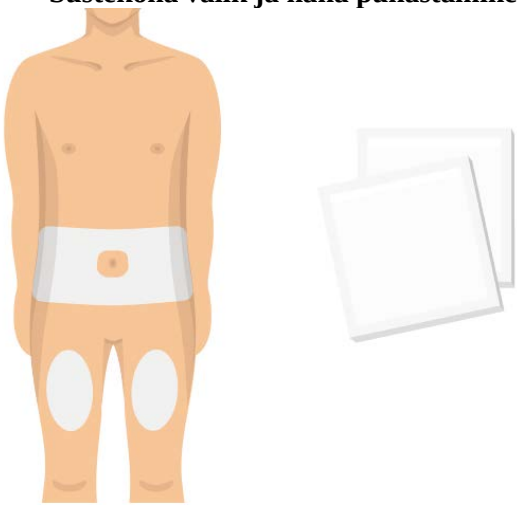
- Ärge veel kaitset eemaldage!

3. Ravimi ja kõlblikkusaja kontrollimine

Veenduge iga kord, et ravim on selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, nähtavate osakesteta ja ole aegunud. Kui ravim ei ole selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, osakesteta või kui see on aegunud, ei tohi seda kasutada.
Süstlis võib esineda õhumulle, see on normaalne. Neid ei ole vaja eemaldada.

- Ärge veel kaitset eemaldage!

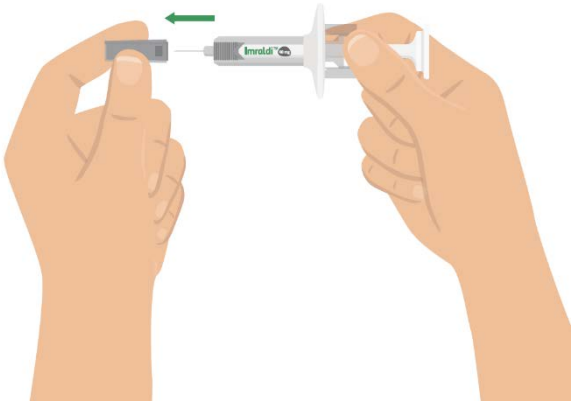
4. Süstekoha valik ja naha puhastamine



Valige süstekoht oma kehal. Parim on kõhupiirkond (v.a nabaümbrus) või reied.
Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud padjakesega. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

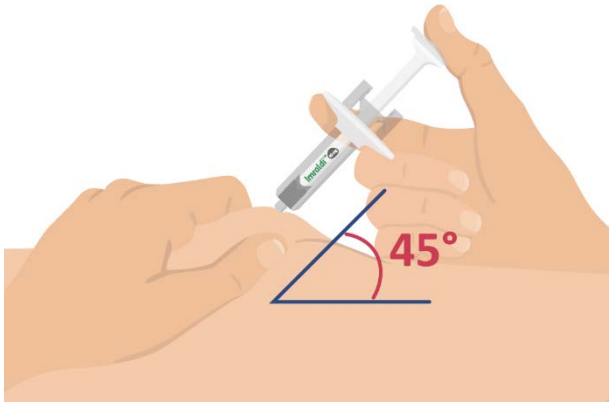
- Vältige nahka, mis on valulik, verevalumitega, armistunud, ketendav või kus on punased laigud.

5. Nõelakaitsme eemaldamine



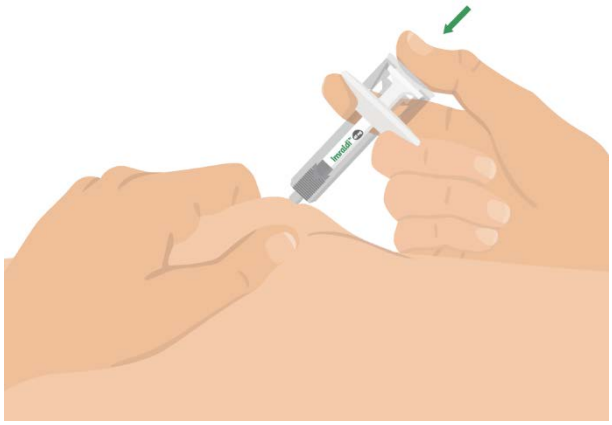
Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult ära.
Nõelast võib tilkuda paar tilka vedelikku, see on normaalne.
Kui eemaldate nõelakaitsme enne, kui olete süstimiseks valmis, **ärge pange seda nõelale tagasi**. See võib nõela painutada või kahjustada. Võite end kogemata torgata või lasta ravimil raisku minna.

6. Naha pigistamine ja nõela sisestamine



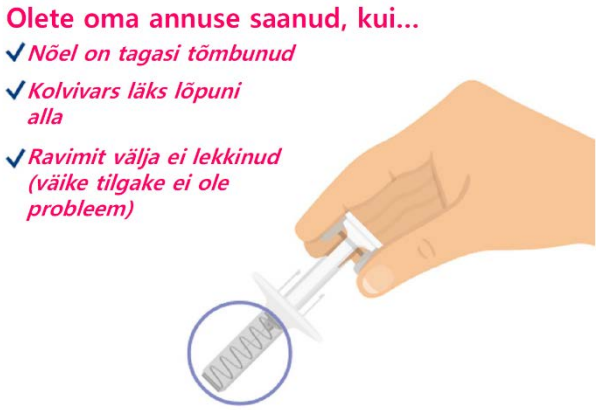
Pigistage nahka õrnalt, et tekiks volt ja sisestage nõel kogu selle pikkuses ligikaudu 45-kraadise nurga all nahavolti.

7. Kolvi lõpuni surumine



Hoidke süstlit kindlalt käes ja vajutage kolb lõpuni alla.
Seejärel tõstke põial ja laske nõelal süstli korpusesse tõmbuda.

8. Süstli väljavõtmine ja kõrvaldamine



Tõmmake süstel nahast välja.
Pärast Imraldi süstimist veenduge, et nõel on tagasi tõmbunud ja visake kasutatud süstel kohe selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

- Te ei ole kindel, et süstisite koguannuse? Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Imraldi'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Imraldi süsti (teile või teie lapsele).
- 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 Imraldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist
3. Kuidas Imraldi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Imraldi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Imraldi ja milleks seda kasutatakse

Imraldi sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on keha immuun(kaitse)süsteemile toimet avaldav ravim.

Imraldi on ette nähtud järgmiste haiguste raviks:
- reumatoidartriit,
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit,
- entesiidiga seotud artriit,
- anküloseeriv spondüliit,
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- psoriaatiline artriit,
- psoriaas,
- mädane higinäärmepõletik,
- Crohni tõbi,
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Imraldi toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkvalkudega.

Adalimumabi sihtmärkvalk on tuumori nekroosi faktor (TNFα), mille sisaldus suureneb ülal loetletud põletikuliste haiguste korral. TNFα külge kinnitudes vähendab Imraldi nende haiguste põletikulisi protsesse.

<u>Reumatoidartriit</u>

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

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

Imraldi’t võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

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

Tavaliselt kasutatakse Imraldi’t koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Imraldi’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

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

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Imraldi’t kasutatakse ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on ankiloseeriv spondüliit või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi’t.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Imraldi’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Imraldi võib pidurdada haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandada 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 küünevallist eraldumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks peetakse probleeme organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Imraldi’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Imraldi’t kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga 30 kg või rohkem, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Imraldi't kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Imraldi toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Kõigepealt antakse teile muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Imraldi't.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Imraldi't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Imraldi'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 need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad.

Imraldi't kasutatakse:
- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist

Imraldi ei tohi kasutada
- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud").

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Infektsioon

- Kui teil esineb **infektsioon** (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Imraldi kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Imraldi'ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, muud oportunistlikud infektsioonid (ebaharilikud infektsioonid, mida seostatakse immuunsüsteemi nõrgenemisega) 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 Imraldi'ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

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

Reisimine/ korduvad infektsioonid

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

B-hepatiidi viirus

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

Üle 65-aastased

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Imraldi võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Imraldi'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.

Kirurgilised või hambaraviprotseduurid

- Kui teil planeeritakse **kirurgilisi või hambaraviprotseduure**, teavitage oma arsti, et te kasutate Imraldi’t. Teie arst võib soovitada Imraldi’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub **demüeliniseeriv haigus** (närve ümbritsevat müeliinikihti kahjustav haigus nagu hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Imraldi’t kasutada või ravi Imraldi’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud **vaktsiinid** sisaldavad nõrgestatud, kuid haigust esile kutsuvaid elusbaktereid või -viiruseid ja neid vaktsiine ei tohi Imraldi kasutamise ajal manustada. Enne mistahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel tehakse kõik vanusekohased plaanilised vaktsineerimised enne Imraldi’ga ravi alustamist. Kui saate raseduse ajal Imraldi’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Imraldi’ga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **südamepuudulikkus** ja te saate ravi Imraldi’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate Imraldi’t saama.

Palavik, verevalumid, verejooksud või kahvatus

- Mõnel patsiendil võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke infektsioonidega võitlemiseks või verejooksu peatamiseks. Kui teil tekib püsiv **palavik**, või kui teil tekib kergesti **verevalumeid** või **verejookse** või te olete väga **kahvatu**, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Imraldi’t või teisi TNFα blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud **vähkkasvajaid**. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk **lümfoomi** (lümfisüsteemiga seotud vähkkasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud vähkkasvaja) tekkeks. Kui te võtate Imraldi’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Imraldi’t võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti ravimitega nagu asatiopriin või merkaptopuriin. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Imraldi’ga.
- Lisaks on Imraldi’t kasutavatel patsientidel täheldatud **mitte-melanoom nahakasvajaid**. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustused või kui olemasolevate nahakahjustuste või kahjustatud piirkondade välimus muutub, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFα blokaatoriga, esines **peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid**. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFα blokaatoriga on teile sobiv.

Luupuse-laadne sündroom

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

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Imraldi't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg pen-süstleid, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Imraldi

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

Imraldi't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVAd).

Suurenenud tõsiste infektsioonide tekkeriski tõttu ei tohi Imraldi't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Imraldi ja anakinra või abatatsepti kooskasutamine ei ole soovitatav, kuna sellega kaasneb infektsiooniriski (sh rasked infektsioonid ja muud võimalikud farmakoloogilised koostoimed) suurenemine. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Imraldi süsti.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imraldi'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.
- Imraldi't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Imraldi'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 Imraldi'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Imraldi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Imraldi manustamist võib tekkida tunne nagu tuba pöörleks (pööritustunne) ja nägemishäireid.

Imraldi sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Sorbitool
Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes pen-süstlis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

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

3. Kuidas Imraldi’t kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Imraldi’t süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Imraldi’ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Imraldi’t.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Imraldi’ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Imraldi süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Imraldi soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet 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. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses12 kuni 17 aasta kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena, millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Imraldi'ga igal teisel nädalal, võib arst annust40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise vahendiga.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannuse, millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuste sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline manustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline manustamisskeem on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Imraldi manustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ning seejärel

40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Imraldi annus on 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Imraldi annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on 80 mg (kaks süstet ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama Imraldi süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Imraldi'ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või muude immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Imraldi't võib manustada ka ainuravimina.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg

Imraldi tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Manustamisviis ja -tee

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Kasutusjuhend vt lõik 7.

Kui te kasutate Imraldi't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imraldi’t kasutada

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

Kui te lõpetate Imraldi kasutamise

Otsus Imraldi’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 kauem pärast viimast Imraldi süsti.

Järgmistest kõrvaltoimete tekkimisel tuleb **viivitamatult otsida arstiabi**:
- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arsti teavitada niipea kui võimalik**:
- infektsiooninähud nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
- nõrkus või väsimus;
- köha;
- „sipelgate jooksmise tunne“;
- tuimus;
- kahelinägemine;
- käte või jalgade nõrkus;
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgmiste adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (nt gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;

- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- meeleolu muutused (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- pööritustunne (tunne nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verehüübest tingitud kõva turse);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasespasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab asjaomaste kudede paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;

- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
- südamelihase infarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine pleuraõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvipõletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- multiformne erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne 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);
- Kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil.

Need on muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede väike sisaldus veres;
- punaliblede väike sisaldus veres;
- lipiidide sisalduse suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede suur sisaldus veres;
- vereliistakute väike sisaldus veres;
- kusihappe sisalduse suurenemine veres;
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres;
- kaltsiumi väike sisaldus veres;
- fosfaatide väike sisaldus veres;
- kõrge veresuhkur;
- laktaatdehüdrogenaasi suur sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- kaaliumi väike sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- väike vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imraldi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi sildil 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 Imraldi pen-süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 28 päeva, valguse eest kaitstult. Kui pen-süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, tuleb see ära kasutada 28 päeva jooksul või ära visata, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.
Märkige üles kuupäev, millal pen-süstel 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 Imraldi sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Imraldi välja näeb ja pakendi sisu

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis on 0,8 ml läbipaistev kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

Imraldi’t tarnitakse pakendites, milles on 1, 2, 4 või 6 pen-süstlit, milles on omakorda süstel (I tüüpi klaasist), millel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse ja kummikolb ning igas pakendis on vastavalt 2, 2, 4 või 6 alkoholis niisutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud

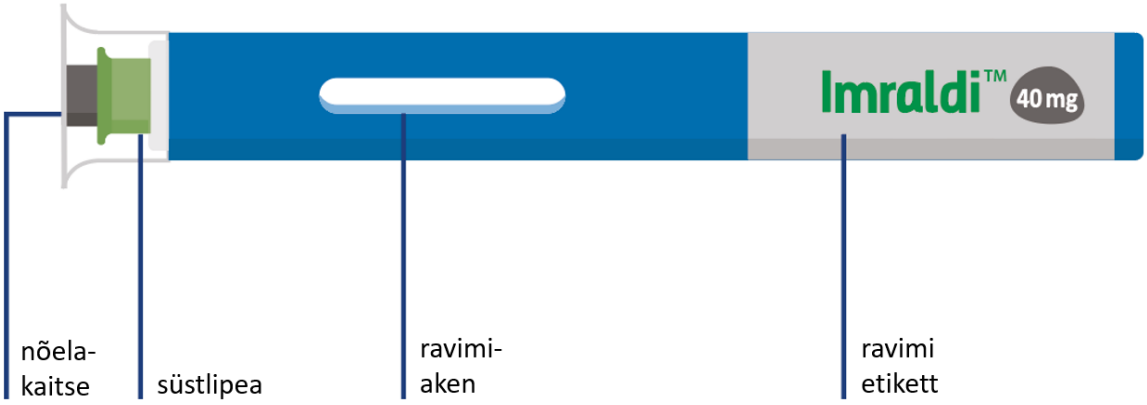
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu

7. Kasutusjuhend

Järgige hoolikalt antud juhiseid, nii õpite peagi enesekindlalt süste tegema.

- Enne süstima hakkamist laske arstil või meditsiiniõel endale näidata, kuidas pen-süstlit kasutada. Teie arst või meditsiiniõde peab veenduma, et kasutate pen-süstlit õigesti.

Teie üheannuseline pen-süstel



Pen-süstlil ei ole nuppu.
Nõel on rohelise süstlipea all peidus. Süstimine algab automaatselt pärast seda, kui olete pen-süstli tugevalt vastu nahka surunud.

Pen-süstli hooldus

Pen-süstli säilitamine

- Hoidke pen-süstlit külmkapis, kuid ärge laske külmuda.
- Hoidke pen-süstlit selle karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pen-süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pen-süstli kõrvaldamine

- Iga pen-süstel on vaid ühekordseks kasutamiseks. Pen-süstlit ei tohi mingil juhul uuesti kasutada.
- Visake kasutatud pen-süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

Ettevaatusabinõud

- Kui pillasite pen-süstli maha nii et selle nõelakork OLI PEAL, võib pen-süstlit kasutada.
  Kui pillasite pen-süstli maha nii et selle nõelakorki PEAL EI OLNUD, ei tohi pen-süstlit kasutada. Nõel võis saada mustaks või kahjustada.
- Ärge kasutage kahjustatud pen-süstlit.

Süstekoha hooldus

- Valige süstimiseks paksema rasvkoega piirkond:
  Sellised piirkonnad, nt teie kõht, on süstimiseks üldjuhul parimad. Paksema rasvkoega piirkonnad sobivad nõela õigeks sisestamiseks.
- Kasutage iga kord erinevat süstekohta:
  Süstekoha valikul valige piirkond, mida ei ole hiljuti süstitud; seega väldite valu ja verevalumite teket.

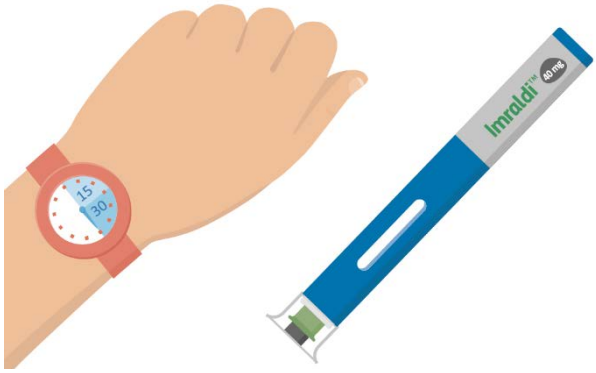
Kuidas pen-süstliga süstida

1. Vajalike vahendite kogumine

Asetage pen-süstel ja alkoholis niisutatud padjakesed puhtale kuivale pinnale.

- Ärge unustage käsi pesta!
- Ärge veel kaitset eemaldage!

2. 15...30 minutiline ooteaeg



Oodake 15...30 minutit ja laske pen-süstlil toatemperatuurini soojeneda, kuna see aitab vähendada valu süstimise ajal.

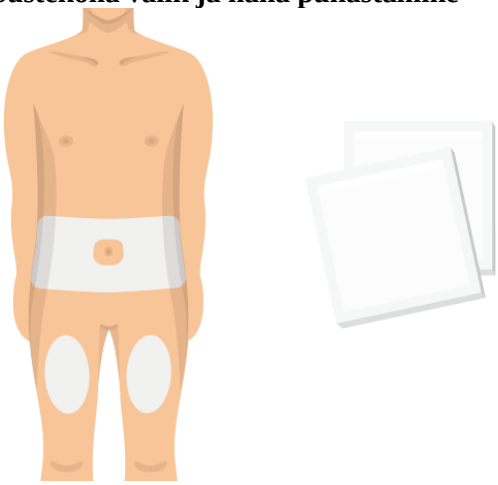
- Ärge veel kaitset eemaldage!

3. Ravimi ja kõlblikkusaja kontrollimine

Veenduge iga kord, et ravim on selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, nähtavate osakesteta ja ole aegunud. Kui ravim ei ole selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, osakesteta või kui see on aegunud, ei tohi seda kasutada.
Süstlis võib esineda õhumulle, see on normaalne. Neid ei ole vaja eemaldada.

- Ärge veel kaitset eemaldage!

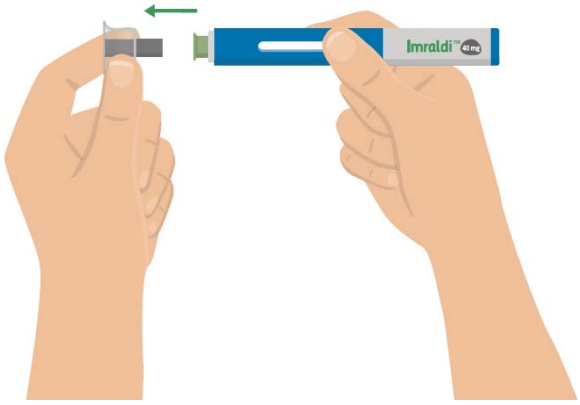
4. Süstekoha valik ja naha puhastamine



Valige süstekoht oma kehal. Parim on kõhupiirkond (v.a nabaümbrus) või reied.
Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud padjakesega. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

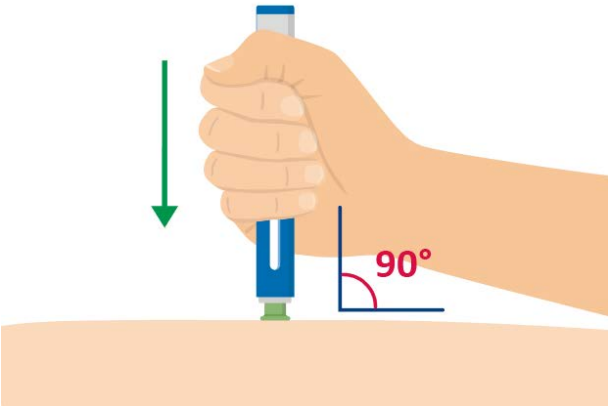
- Vältige nahka, mis on valulik, verevalumitega, armistunud, ketendav või kus on punased laigud.

5. Läbipaistva nõelakaitsme eemaldamine



Tõmmake läbipaistev metallkeskmega nõelakaitse ettevaatlikult pen-süstlilt ära.
Nõelast võib tilkuda paar tilka vedelikku, see on normaalne.
Kui eemaldate nõelakaitsme enne, kui olete süstimiseks valmis, **ärge pange seda nõelale tagasi**. See võib nõela painutada või kahjustada. Võite end kogemata torgata või lasta ravimil raisku minna.

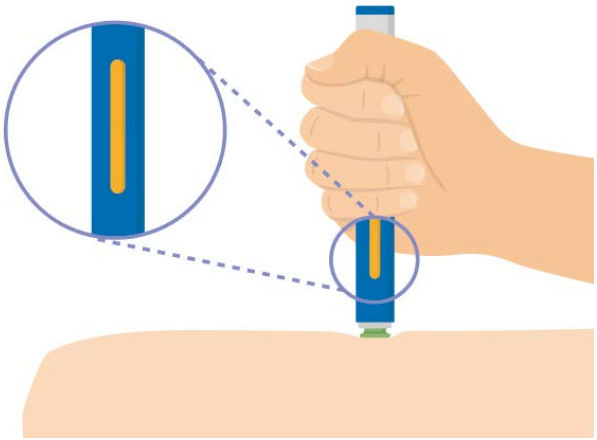
6. Rohelise süstlipea kohale asetamine, alla surumine ja hoidmine



Asetage roheline süstlipea otse (90 kraadi all) nahale ning suruge kogu pen-süstel süstimise alustamiseks tugevalt vastu nahka.

- Niipea kui surute pen-süstlile, algab süst. Võib kostuda esimene klõpsatus.

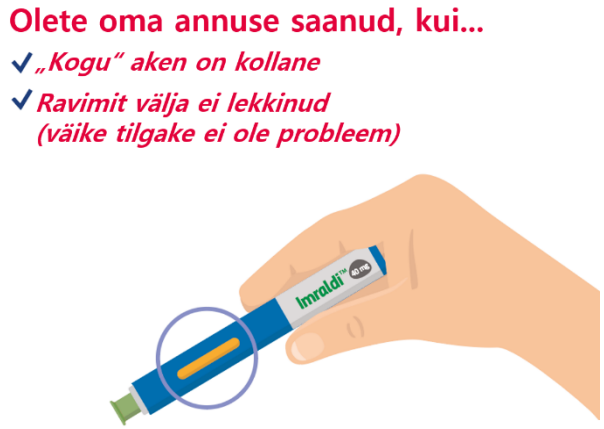
7. Jätkake hoidmist



Hoidke pen-süstlit vastu nahka, kuni kollane indikaator täidab ravimiakna ja peatub.

- Mitme sekundi möödudes võib kostuda teine klõpsatus.

8. Süste lõpetamise kinnitamine ja pen-süstli kõrvaldamine



Pärast Imraldi süstimist veenduge, et ravimiaken oleks täies ulatuses kollane.
Visake kasutatud pen-süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

- Te ei ole kindel, et süstisite koguannuse? Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imraldi 40 mg/0,8 ml süstelahus
adalimumab

Enne ravimi kasutamist lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne lapsel Imraldi'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi meeldetuletuskaarti ise kaasas või laske lapsel seda kaasas kanda ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Imraldi süsti teie lapsele.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samasugused kui teie lapsel.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Imraldi ja milleks seda kasutatakse

Imraldi sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on keha immuun(kaitse)süsteemile toimet avaldav ravim.

Imraldi on ette nähtud järgmiste haiguste raviks:
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit,
- entesiidiga seotud artriit,
- naastuline psoriaas lastel,
- mädane higinäärmepõletik noorukitel,
- Crohni tõbi lastel,
- haavandiline koliit lastel,
- soonkestapõletik lastel.

Imraldi toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkvalkudega.

Adalimumabi sihtmärkvalk on tuumori nekroosi faktor (TNFα), mille sisaldus suureneb ülal loetletud põletikuliste haiguste korral. TNFα külge kinnitudes vähendab Imraldi nende haiguste põletikulisi protsesse.

<u>Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit</u>

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

Imraldi't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks ning entesiidiga seotud artriidi raviks. Alguses võidakse patsientidele anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid nagu

metotreksaati. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse patsientidele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või entesiidiga seotud artriidi raviks Imraldi’t.

Naastuline psoriaas lastel

Naastuline psoriaas on põletikuline nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küünevallist eraldumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks peetakse probleeme organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

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

Mädane higinäärmepõletik noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (nimetatakse ka *acne inversa*’ks) on pikaajaline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Imraldi’t kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks noorukitel alates 12 aasta vanusest. Imraldi toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Kõigepealt antakse teile muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Imraldi’t.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Imraldi on näidustatud Crohni tõve raviks lastel vanuses 6...17 aastat. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Imraldi’t.

Haavandiline koliit lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. Imraldi’t kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel vanuses 6 kuni 17 aastat. Alguses võidakse teie lapsele anda teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, määratakse teie lapsele haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Imraldi’t.

Soonkestapõletik lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad.

Imraldi’t kasutatakse kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa. See põletik võib põhjustada nägemise halvenemist ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). Imraldi toimel põletik väheneb.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Imraldi’t

Imraldi ei tohi kasutad

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imraldi kasutamist pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Allergiline reaktsioon

- Kui teie lapsel tekib **allergiline reaktsioon** koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem Imraldi’t süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.

Infektsioon

- Kui teie lapsel esineb **infektsioon** (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Imraldi kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Imraldi’ga ravi ajal võivad teie lapsel kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui tema kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, muud oportunistlikud infektsioonid (ebaharilikud infektsioonid, mida seostatakse immuunsüsteemi nõrgenemisega) ja sepsis (veremürgistus). Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie lapsel tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie lapse arst võib soovitada Imraldi’ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

- kuna Imraldi’ga ravi saanud patsientidel on kirjeldatud **tuberkuloosi** juhte, kontrollib arst teie last enne Imraldi’ga ravi alustamist tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie lapse haigusloo põhjalikku hindamist koos skriininganalüüsidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute tegemine ja tulemused tuleb kirja panna teie lapse patsiendi teabekaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui teie laps on kunagi tuberkuloosi põdenud või kui ta on olnud lähikontaktis tuberkuloosihaigega. Teie lapsel võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui ta on saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teie lapsel tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Reisimine/ korduvad infektsioonid

- Teavitage oma lapse arsti, kui te laps on elanud või reisinud piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on endeemilised.
- Teavitage arsti sellest, kui te laps on põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

B-hepatiidi viirus

- Teavitage oma lapse arsti, kui ta on **B-hepatiidi viiruse** (HBV) kandja, kui tal on aktiivne HBV infektsioon või kui te arvate, et tal on oht nakatuda HBV-sse. Teie lapse arst peab teda HBV suhtes analüüsima. Imraldi võib reaktiveerida HBV infektsiooni selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui teie laps võtab teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktiveerumine olla eluohtlik.

Kirurgilised või hambaraviprotseduurid

- Kui teie lapsel planeeritakse **kirurgilisi või hambaraviprotseduure**, teavitage oma lapse arsti, et ta kasutab Imraldi't. Arst võib soovitada Imraldi'ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teie lapsel on või avaldub **demüeliniseeriv haigus** (närve ümbritsevat müeliinikihti kahjustav haigus nagu hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Imraldi't kasutada või ravi Imraldi'ga jätkata. Teavitage oma lapse arsti otsekohe, kui teie lapsel tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud **vaktsiinid** sisaldavad nõrgestatud, kuid haigust esile kutsuvaid elusbaktereid või -viiruseid ja neid vaktsiine ei tohi Imraldi kasutamise ajal manustada. Enne mistahes vaktsiinide manustamist oma lapsele pidage nõu oma lapse arstiga. On soovitatav, et lastel tehakse kõik vanusekohased plaanilised vaktsineerimised enne Imraldi'ga ravi alustamist. Kui saate raseduse ajal Imraldi't, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Imraldi'ga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teie lapsel on kerge **südamepuudulikkus** ja ta saab ravi Imraldi'ga, peab arst hoolikalt jälgima tema südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teie laps on põdenud või põeb rasket südamehaigust. Kui tal tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie lapse arst otsustab, kas teie laps võib Imraldi't saada.

Palavik, verevalumid, verejooksud või kahvatus

- Mõnel patsiendil võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke infektsioonidega võitlemiseks või verejooksu peatamiseks. Kui teie lapsel tekib püsiv **palavik**, või kui tal tekib kergesti **verevalumeid** või **verejookse** või kui ta on väga **kahvatu**, võtke otsekohe ühendust oma lapse arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Imraldi't või teisi TNFα blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud **vähkkasvajaid**. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk **lümfoomi** (lümfisüsteemiga seotud vähkkasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud vähkkasvaja) tekkeks. Kui teie laps võtab Imraldi't, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Imraldi't võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti ravimitega nagu asatiopriin või merkaptopuriin. Rääkige oma arstile kui teie laps võtab asatiopriini või merkaptopuriini koos Imraldi'ga.

- Lisaks on Imraldi’t kasutavatel patsientidel täheldatud **mitte-melanoom nahakasvajaid**. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustused või kui olemasolevate nahakahjustuste või kahjustatud piirkondade välimus muutub, rääkige sellest oma lapse arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFα blokaatoriga, esines **peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid**. Kui teie lapsel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui ta suitsetab palju, peate oma lapse arstiga nõu pidama, kas ravi TNFα blokaatoriga on talle sobiv.

Luupuse-laadne sündroom

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

Muud ravimid ja Imraldi

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

Imraldi’t võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVAd).

Suurenenud tõsiste infektsioonide tekkeriski tõttu ei tohi teie laps võtta Imraldi’t koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Imraldi süsti.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imraldi’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.
- Imraldi’t võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Imraldi’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 Imraldi’ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Imraldi sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Sorbitool
Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes viaalis. Kui teie lapse arst on talle öelnud, et ta ei talu teatud suhkruid, peate enne, kui teie laps seda ravimit kasutab, pidama nõu tema arstiga.

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

3. Kuidas Imraldi’t kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel või teil on tekkinud küsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Teie arst võib määrata teistsuguse tugevusega Imraldi, kui teie laps vajab teistsugust annust.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Imraldi soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus on 80 mg algannusena (kahe 40 mg süsti ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Imraldi’ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise vahendiga.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline manustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie lapse arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui ravim ei toimi piisavalt hästi, võib teie lapse arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline manustamisskeem on 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie lapse arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kahe 40 mg süstena ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie lapse ravivastusest võib teie lapse arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Imraldi annus on 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Imraldi annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg

Imraldi tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.
Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.
Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Manustamisviis ja -tee

Imraldi’t süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Kasutusjuhend vt lõik 7.

Kui te kasutate Imraldi’t rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite kogemata rohkem Imraldi’t või sagedamini kui teie lapse arst või apteeker on soovitanud, peate helistama oma lapse arstile või apteekrile ja rääkima talle, et teie laps on saanud rohkem ravimit, kui vaja. Võtke alati selle ravimi viaal või välispakend kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te kasutate Imraldi’t vähem kui ette nähtud

Kui te süstite kogemata vähem Imraldi’t või harvemini kui teie lapse arst või apteeker on soovitanud, peate helistama oma lapse arstile või apteekrile ja rääkima talle, et teie laps on saanud vähem ravimit. Võtke alati selle ravimi viaal või välispakend kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Imraldi’t kasutada

Kui te unustate Imraldi’t lapsele süstida, manustage Imraldi järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Sellele järgnev annus manustage lapsele tavalisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate lõpetab Imraldi kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimete tekkimisel tuleb **viivitamatult otsida arstiabi**:
- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arsti teavitada niipea kui võimalik**:
- infektsiooninähud nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
- nõrkus või väsimus;
- köha;
- „sipelgate jooksmise tunne“;
- tuimus;
- kahelinägemine;
- käte või jalgade nõrkus;
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgmiste adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- rasked 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 kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- meeleolu muutused (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- pööritustunne (tunne nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verehüübest tingitud kõva turse);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasespasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab asjaomaste kudede paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
- südamelihase infarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine pleuraõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvipõletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;

- multiformne erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne 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);
- Kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil. Need on muu hulgas järgmised.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede väike sisaldus veres;
- punaliblede väike sisaldus veres;
- lipiidide sisalduse suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede suur sisaldus veres;
- vereliistakute väike sisaldus veres;
- kusihappe sisalduse suurenemine veres;
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres;
- kaltsiumi väike sisaldus veres;
- fosfaatide väike sisaldus veres;
- kõrge veresuhkur;
- laktaatdehüdrogenaasi suur sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- kaaliumi väike sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- väike vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imraldi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imraldi sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Imraldi välja näeb ja pakendi sisu

Imraldi 40 mg süstelahus viaalis on 0,8 ml läbipaistev kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

Imraldi viaal on klaasist viaal, mis sisaldab adalimumabi lahust. Ühes pakendis on 2 karpi, mõlemas karbis on 1 viaal, 1 tühi steriilne süstal, 1 süstlanõel, 1 viaaliadapter ja 2 alkoholis niisutatud padjakest.

Imraldi võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen-süstlina.

Müügiloa hoidja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Luxembourg/Luxemburg

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Kasutusjuhend

Järgnevalt on selgitatud, kuidas Imraldi't süstida. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult. Arst või tema abiline õpetab teile, kuidas ravimit lapsele süstida ja milline annus tuleb teie lapsele manustada. Ärge püüdke ravimit lapsele ise süstida, kui te ei ole kindel, kas te saite aru, kuidas süstimiseks ettevalmistusi teha ja süstida. Pärast väljaõpet võite ravimit manustada ise või manustab seda keegi teine, näiteks pereliige või sõber.

Järgnevalt kirjeldatud sammude eiramine põhjustab saastumist, mis võib viia teie lapse nakatumiseni infektsioonidega.

Süstelahust ei tohi segada samas süstlas või viaalis teiste ravimitega.

Viaali hooldus

Viaali säilitamine
- Hoidke viaali külmkapis, kuid ärge laske külmuda.
- Hoidke viaali selle karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke viaali laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Viaali kõrvaldamine
- Iga viaal on vaid ühekordseks kasutamiseks. Viaali ei tohi mingil juhul uuesti kasutada.
- Visake kasutatud viaal selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

Süstekoha hooldus

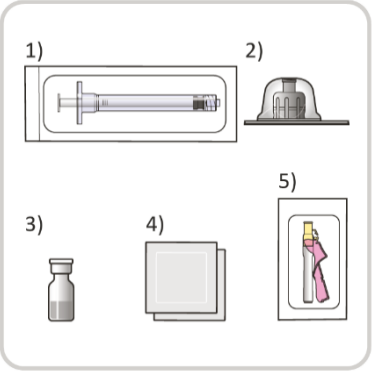
- Valige süstimiseks paksema rasvkoega piirkond.
  Sellised piirkonnad, nt teie lapse kõht, on süstimiseks üldjuhul parimad. Paksema rasvkoega piirkondi on hõlpsam näppude vahele haarata ja need sobivad nõela õigeks sisestamiseks.
- Kasutage iga kord erinevat süstekohta.
  Süstekoha valikul valige piirkond, mida ei ole hiljuti süstitud; seega väldite valu ja verevalumite teket.
- Vajutage aeglaselt kolvile.
  Kiiresti süstimine võib mõnikord valulik olla. Aeglaselt kolvile vajutamine võib muuta süste kergemini talutavaks.

Kuidas viaaliga süstida

1) Ettevalmistus

- Veenduge, et te teate täpset kogust (mahtu), mida on vaja manustada. Kui te ei tea õiget kogust, **LÕPETAGE SIINSAMAS** ja pöörduge täiendavate juhiste saamiseks oma arsti poole.
- Te vajate spetsiaalset jääkide konteinerit, nt teravate esemete konteinerit või sellist, nagu on teile õpetanud teie meditsiiniõde, arst või apteeker. Asetage konteiner tööpinnale.
- Peske käed korralikult puhtaks.
- Võtke karbist üks pakend, mis sisaldab ühte süstalt, ühte viaaliadaptrit, ühte viaali, kahte alkoholipadjakest ja ühte nõela. Kui karbis on ka teine pakend järgmise süste jaoks, pange see otsekohe külmkappi tagasi.
- Vaadake kasutatavalt karbilt kõlblikkusaega. **ÄRGE** kasutage ühtki vahendit pärast kuupäeva, mis on märgitud karbil.
- Pange puhtale pinnale valmis järgmised esemed, kuid **ÄRGE** võtke neid veel nende pakenditest välja.

- 1) üks 1 ml süstal
- 2) üks viaaliadapter
- 3) üks viaal Imraldi süstelahust lastel kasutamiseks
- 4) kaks alkoholipadjakest
- 5) üks süstlanõel

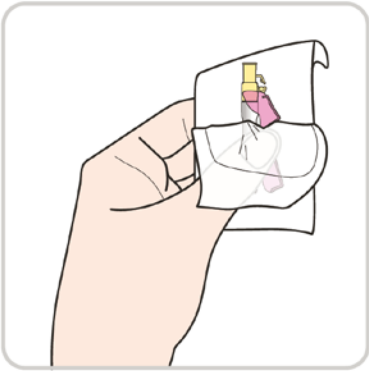


- Imraldi on selge kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun vedelik. **ÄRGE** kasutage, kui vedelik ei ole selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun või selles esineb tahkeid osakesi.

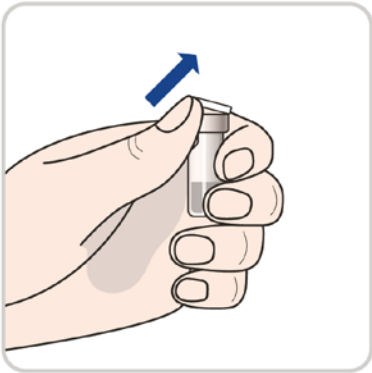
2) Imraldi annuse ettevalmistamine süsteks

Üldine: **ÄRGE** visake jäätmematerjale ära enne kui süste on teostatud.

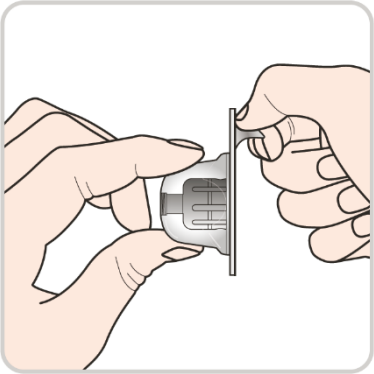
- Valmistage ette süstlanõel, rebides pakendi osaliselt lahti sellest otsast, mille pool asub kollane süstlaühendus. Tõmmake pakend lahti piisavalt kaugele, et näeksite kollast süstlaühendust. Asetage pakend tagasi tööpinnale, pakendi läbipaistev osa pealpool.



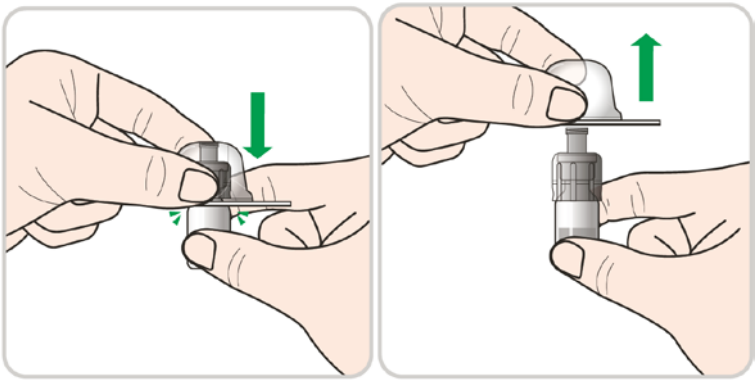
- Eemaldage viaalilt valge plastikkaas, nii et nähtavale tuleb viaali korgi pealmine osa.



- Ühe alkoholipadjakese abil puhastage viaali kork. **ÄRGE** puudutage viaali korki pärast alkoholipadjakesega pühkimist.
- Tõmmake ära kate viaaliadapteri pakendilt, kuid ärge võtke viaaliadapterit pakendist välja.



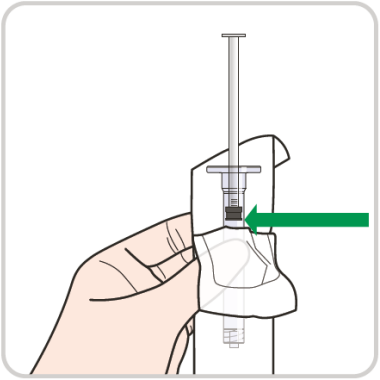
- Hoidke viaali korgiga ülespoole.
- Hoides viaaliadapterit endiselt läbipaistvas pakendis, ühendage see viaali korgiga, surudes seda kergelt allapoole, kuni viaaliadapter klõpsab kohale.
- Kui olete veendunud, et adapter on kinnitunud viaalile, eemaldage viaaliadapterilt pakend.
- Asetage viaal koos viaaliadapteriga ettevaatlikult puhtale tööpinnale püsti. Olge hoolikas, et see ei kukuks ümber. **ÄRGE** puudutage viaaliadapterit.



- Valmistage ette süstal, tõmmates pakendi osaliselt lahti sellest otsast, mis on lähemal valgele kolvivarrele.
- Tõmmake läbipaistev pakend lahti piisavalt kaugele, et valge kolvivarras oleks nähtaval, kuid ärge võtke süstalt pakendist välja.
- Hoidke süstalt koos pakendiga käes ja tõmmake **AEGLASELT** valget kolvivarrast süstlast välja 0,1 ml võrra rohkem kui väljakirjutatud annus (näiteks kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolvivarras välja kuni märgistuseni 0,6 ml). **MITTE KUNAGI** ärge tõmmake kolvivarrast kaugemale kui 0,9 ml märgistuseni, sõltumata väljakirjutatud annuse suurusest.
- Väljakirjutatud annuse seadistate hilisemas etapis.
- **ÄRGE** tõmmake valget kolvivarrast süstlast täielikult välja.

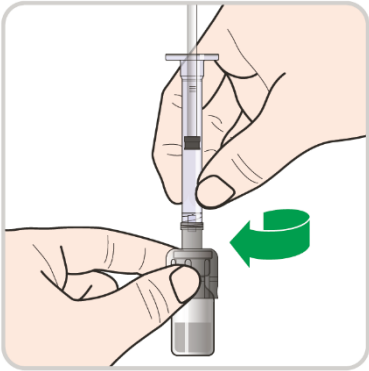
MÄRKUS

Kui valge kolvivarras on täielikult süstlast välja tõmmatud, visake süstal minema ja pöörduge oma Imraldi müüja poole, et ravim asendada. **ÄRGE** proovige valget kolvivarrast tagasi panna.

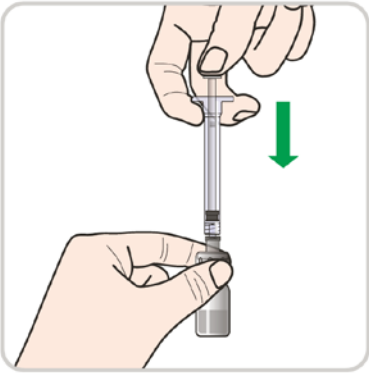


Annus + 0,1 ml

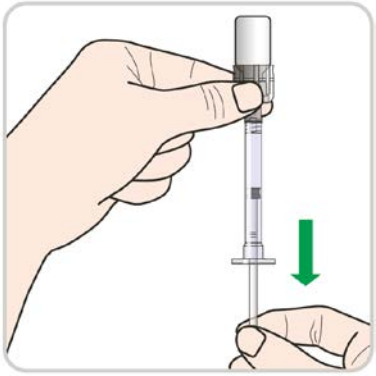
- **ÄRGE** kasutage valget kolvivarrast süstla pakendist eemaldamiseks. Hoidke süstalt gradueeritud osast ja tõmmake pakendist välja. **ÄRGE** pange enam süstalt käest ära.
- Hoides tugevasti viaaliadapterist, pistke süstla ots viaaliadapterisse ja keerake süstalt kellaosuti suunas ühe käe abil kuni kinnitumiseni. **ÄRGE** keerake liiga palju.



- Hoides viaalist, suruge valge kolvivarras täies ulatuses alla. See samm on tähtis, et saada õige annus. Hoidke valget kolvivarrast paigal ja pöörake viaal ja süstal ümber, viaali põhi ülespoole.



- Tõmmake **AEGLASELT** valge kolvivarras välja kuni märgistuseni, mis on 0,1 ml võrra suurem kui väljakirjutatud annus. See on tähtis õige annuse saamiseks. Te seadistate süstla väljakirjutatud annusele etapis 4 (Annuse ettevalmistamine). Kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, tõmmake valge kolvivarras välja kuni märgistuseni 0,6 ml. Te näete, kuidas vedel ravim liigub viaalist süstlasse.



- Lükake valge kolvivarras lõpuni tagasi, et vedel ravim liiguks tagasi viaali. Tõmmake **UUESTI** aeglaselt valge kolvivarras välja kuni märgistuseni, mis on 0,1 ml võrra suurem kui väljakirjutatud annus, mis on tähtis õige annuse saamiseks ja õhumullide ja -vahede ärahoidmiseks vedelas ravimis. Te seadistate süstla väljakirjutatud annusele etapis 4 (Annuse ettevalmistamine).

- Kui näete süstlasse jäänud õhumulle või -vahemikke, võite seda tegevust korrata kuni 3 korda. **ÄRGE** raputage süstalt.

MÄRKUS

Kui valge kolvivarras on täielikult süstlast välja tõmmatud, visake süstal minema ja pöörduge oma Imraldi müüja poole, et ravim asendada. **ÄRGE** proovige valget kolvivarrast tagasi panna.

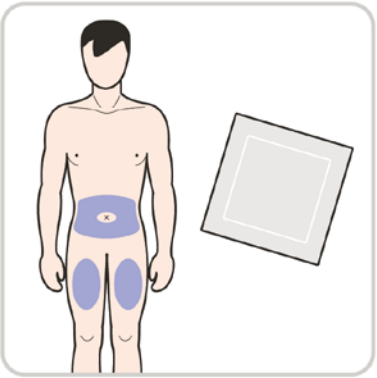
- Hoides endiselt süstalt püstises asendis, gradueeritud osast, eemaldage viaaliadapter viaalilt, keerates viaaliadapterit maha teise käega. Eemaldage viaaliadapter süstlalt kindlasti koos viaaliga. **ÄRGE** puudutage süstla otsa.

- Kui süstla otsa pool on näha suurt õhumulli või õhuvahet, lükake **AEGLASELT** valget kolvivarrast süstlasse, kuni vedelik hakkab süstla otsast välja tulema. **ÄRGE** lükake valget kolvivarrast üle annusepositsiooni.
- Näiteks, kui väljakirjutatud annus on 0,5 ml, **ÄRGE** lükake valget kolvivarrast kaugemale kui 0,5 ml positsioon.
- Kontrollige, et süstlasse jäänud vedeliku kogus oleks vähemalt nii suur nagu väljakirjutatud annus. Kui allesjäänud kogus on väiksem kui väljakirjutatud annus, **ÄRGE** kasutage seda süstalt ja pöörduge oma tervishoiutöötaja poole.
- Vabasse kätte võtke nõelapakend, hoides seda suunaga kollane süstlaühendus allapoole.
- Hoides süstalt püstises asendis, sisestage süstlaots kollasesse süstlaühendusse ja keerake süstalt nii nagu joonisel noolega näidatud, kuni see on kinnitunud. Nõel on nüüd süstlaga ühendatud.

- Eemaldage nõelapakend, kuid **ÄRGE** eemaldage läbipaistvat nõelakatet.
- Asetage süstal oma puhtale tööpinnale. Jätkake otsekohe süstekoha ja annuse ettevalmistamisega.

3) Süstekoha valik ja ettevalmistamine süsteks

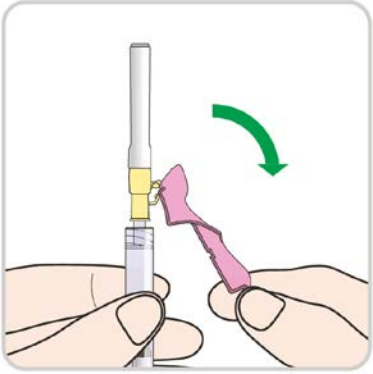
- Valige süstekoht reie- või kõhupiirkonnas (välja arvatud naba ümbrus). **ÄRGE** kasutage sama kohta, mida kasutasite viimaseks süsteks.
- Uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast.



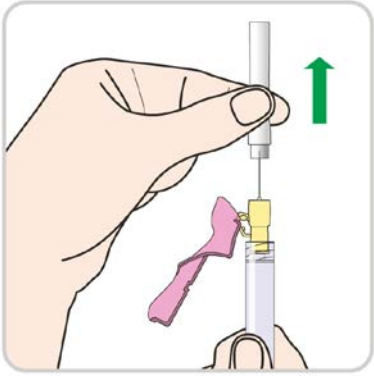
- **ÄRGE** süstige piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumitega, armistunud, ketendav või kus esineb punakaid laike. See võib tähendada, et seal on infektsioon ja sel juhul peate pöörduma oma arsti poole.
- Infektsiooni võimaluse vähendamiseks puhastage süstekoht teise alkoholipadjakesega. **ÄRGE** enne süstimist seda kohta puudutage.

4) Annuse ettevalmistamine

- Võtke süstal kätte, süstenõelaga ülespoole.
- Teise käe abil vajutage roosat nõelakatet süstla suunas allapoole.



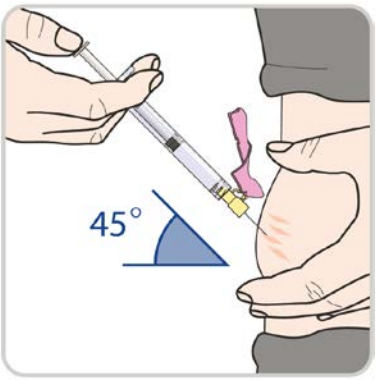
- Eemaldage läbipaistev nõelakate, tõmmates seda teise käega otse eemale.



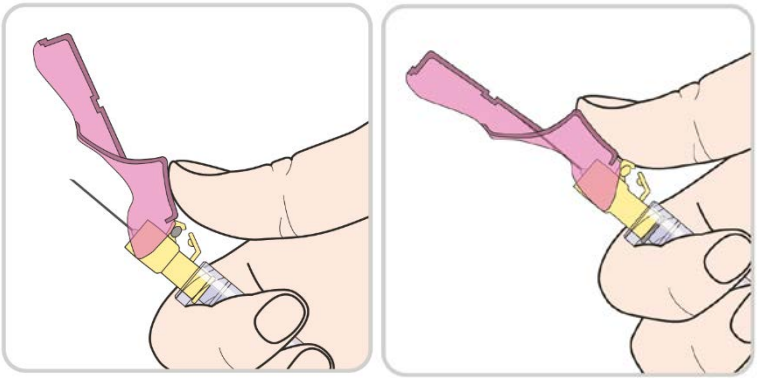
- Nõel on puhas.
- **ÄRGE** puudutage süstlanõela.
- **ÄRGE** pange süstalt enam korrakski käest maha, kui läbipaistev nõelakate on eemaldatud.
- **ÄRGE** proovige läbipaistvat nõelakatet süstlanõelale tagasi panna.
- Hoidke süstalt silmade kõrgusel, süstlanõela suunaga ülespoole, et näha selgelt süstla sisu. Olge hoolikas, et ei pritsiks vedelat ravimit endale silma.
- Kontrollige veelkord väljakirjutatud ravimi annust.
- Lükake valget kolvivarrast ettevaatlikult süstlasse, kuni süstal sisaldab väljakirjutatud koguse vedelikku. Liigne vedelik väljub valge kolvivarda lükkamisel süstlanõela kaudu. **ÄRGE** pühkige vedelikku ära süstlanõelalt ega süstlalt.

5) Imraldi süstimine

- Võtke vaba käega kinni puhastatud piirkonna nahast.
- Teises käes hoidke süstalt naha suhtes 45° nurga all.
- Torgake süstlanõel ühe kiire liigutusega üleni naha sisse.
- Laske nahk lahti.
- Vedela ravimi süstimiseks suruge valget kolvivarrast kuni süstal on tühi.
- Kui süstal on tühi, võtke süstlanõel sama nurga all nahast välja nagu sisestades.



- Lükake roosa nõelakate ettevaatlikult üles, üle süstlanõela, ning asetage süstal koos süstlanõelaga tööpinnale. ÄRGE pange süstlanõelale tagasi läbipaistvat nõelakatet.



- Suruge süstekohale 10 sekundiks vatitups. Tekkida võib vähene veritsus. **ÄRGE** süstekohta hõõruge. Soovi korral kasutage plaastrit.

6) Süstevahendite minemaviskamine

- Teil on tarvis spetsiaalset jäätmete konteinerit, näiteks teravate jäätmete konteinerit või sellist, nagu on teile selgitanud teie meditsiiniõde, arst või apteeker.
- Pange süstal koos süstlanõelaga, viaal ja viaaliadapter spetsiaalsesse teravate esemete konteinerisse. **ÄRGE** visake neid minema koos majapidamisprügiga.
- Süstalt, süstlanõela, viaali ja viaaliadapterit **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada.
- Hoidke spetsiaalset konteinerit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Kõik ülejäänud kasutatud vahendid visake minema koos tavalise majapidamisprügiga.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Imraldi'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Imraldi süsti (teile või teie lapsele).
- 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 Imraldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist
3. Kuidas Imraldi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Imraldi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Imraldi ja milleks seda kasutatakse

Imraldi sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on keha immuun(kaitse)süsteemile toimet avaldav ravim.

Imraldi on ette nähtud järgmiste haiguste raviks:
- reumatoidartriit,
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit,
- entesiidiga seotud artriit,
- anküloseeriv spondüliit,
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- psoriaatiline artriit,
- psoriaas,
- mädane higinäärmepõletik,
- Crohni tõbi,
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Imraldi toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkvalkudega.

Adalimumabi sihtmärkvalk on tuumori nekroosi faktor (TNFα), mille sisaldus suureneb ülal loetletud põletikuliste haiguste korral. TNFα külge kinnitudes vähendab Imraldi nende haiguste põletikulisi protsesse.

<u>Reumatoidartriit</u>

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

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

Imraldi’t võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

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

Tavaliselt kasutatakse Imraldi’t koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Imraldi’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

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

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Imraldi’t kasutatakse ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on ankiloseeriv spondüliit või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi’t.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Imraldi’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Imraldi võib pidurdada haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandada 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 küünevallist eraldumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks peetakse probleeme organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Imraldi’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Imraldi’t kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga 30 kg või rohkem, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Imraldi't kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Imraldi toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Kõigepealt antakse teile muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Imraldi't.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Imraldi't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Imraldi'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 need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad.

Imraldi't kasutatakse:
- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist

Imraldi ei tohi kasutada
- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud").

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

Infektsioon

- Kui teil esineb **infektsioon** (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Imraldi kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Imraldi'ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, muud oportunistlikud infektsioonid (ebaharilikud infektsioonid, mida seostatakse immuunsüsteemi nõrgenemisega) 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 Imraldi'ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

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

Reisimine/ korduvad infektsioonid

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

B-hepatiidi viirus

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

Üle 65-aastased

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Imraldi võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Imraldi'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.

Kirurgilised või hambaraviprotseduurid

- Kui teil planeeritakse **kirurgilisi või hambaraviprotseduure**, teavitage oma arsti, et te kasutate Imraldi’t. Teie arst võib soovitada Imraldi’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub **demüeliniseeriv haigus** (närve ümbritsevat müeliinikihti kahjustav haigus nagu hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Imraldi’t kasutada või ravi Imraldi’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud **vaktsiinid** sisaldavad nõrgestatud, kuid haigust esile kutsuvaid elusbaktereid või -viiruseid ja neid vaktsiine ei tohi Imraldi kasutamise ajal manustada. Enne mistahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel tehakse kõik vanusekohased plaanilised vaktsineerimised enne Imraldi’ga ravi alustamist. Kui saate raseduse ajal Imraldi’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Imraldi’ga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **südamepuudulikkus** ja te saate ravi Imraldi’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate Imraldi’t saama.

Palavik, verevalumid, verejooksud või kahvatus

- Mõnel patsiendil võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke infektsioonidega võitlemiseks või verejooksu peatamiseks. Kui teil tekib püsiv **palavik**, või kui teil tekib kergesti **verevalumeid** või **verejookse** või te olete väga **kahvatu**, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Imraldi’t või teisi TNFα blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud **vähkkasvajaid**. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk **lümfoomi** (lümfisüsteemiga seotud vähkkasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud vähkkasvaja) tekkeks. Kui te võtate Imraldi’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Imraldi’t võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti ravimitega nagu asatiopriin või merkaptopuriin. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Imraldi’ga.
- Lisaks on Imraldi’t kasutavatel patsientidel täheldatud **mitte-melanoom nahakasvajaid**. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustused või kui olemasolevate nahakahjustuste või kahjustatud piirkondade välimus muutub, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFα blokaatoriga, esines **peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid**. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFα blokaatoriga on teile sobiv.

Luupuse-laadne sündroom

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

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Imraldi't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg süstleid, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Imraldi

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

Imraldi't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVAd).

Suurenenud tõsiste infektsioonide tekkeriski tõttu ei tohi Imraldi't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Imraldi süsti.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imraldi'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.
- Imraldi't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Imraldi'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 Imraldi'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Imraldi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab ravim vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Imraldi't kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, ankiloseeriva spondüliidi või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Imraldi'ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Imraldi't.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Imraldi'ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Imraldi süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Imraldi soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet 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. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena, millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Imraldi'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise vahendiga.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses , millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannuse, millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline manustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline manustamisskeem on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Imraldi manustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Imraldi annus on 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Imraldi annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on 80 mg (kaks süstet ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama Imraldi süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Imraldi'ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või muude immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Imraldi't võib manustada ka ainuravimina.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg

Imraldi tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Manustamisviis ja -tee

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Kasutusjuhend vt lõik 7.

Kui te kasutate Imraldi't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imraldi’t kasutada

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

Kui te lõpetate Imraldi kasutamise

Otsus Imraldi’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 kauem pärast viimast Imraldi süsti.

Järgmistest kõrvaltoimete tekkimisel tuleb **viivitamatult otsida arstiabi**:
- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arsti teavitada niipea kui võimalik**:
- infektsiooninähud nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
- nõrkus või väsimus;
- köha;
- „sipelgate jooksmise tunne“;
- tuimus;
- kahelinägemine;
- käte või jalgade nõrkus;
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgmiste adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- rasked 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 kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- meeleolu muutused (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- pööritustunne (tunne nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verehüübest tingitud kõva turse);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasespasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab asjaomaste kudede paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;

- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
- südamelihase infarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine pleuraõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvipõletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- multiformne erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne 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);
- Kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil.

Need on muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede väike sisaldus veres;
- punaliblede väike sisaldus veres;
- lipiidide sisaldus suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede suur sisaldus veres;
- vereliistakute väike sisaldus veres;
- kusihappe sisalduse suurenemine veres;
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres;
- kaltsiumi väike sisaldus veres;
- fosfaatide väike sisaldus veres;
- kõrge veresuhkur;
- laktaatdehüdrogenaasi suur sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- kaaliumi väike sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- väike vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imraldi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi sildil 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 Imraldi süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 31 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või ära visata, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.
Märkige üles kuupäev, millal süstel 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 Imraldi sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, merevaikhape, kahealuseline naatriumsuktsinaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, mannitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Imraldi välja näeb ja pakendi sisu

Imraldi 40 mg süstelahus süstlis on 0,4 ml läbipaistev kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

Imraldi’t tarnitakse pakendites, milles on 1, 2, 4 või 6 süstlit (I tüüpi klaasist), millel on roostevabast terasest süstlanõel, jäik nõelakaitse, kummikolb, kolvivars, turvakorpus ja äärik patsiendile ning igas pakendis on vastavalt 2, 2, 4 või 6 alkoholis niisutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud

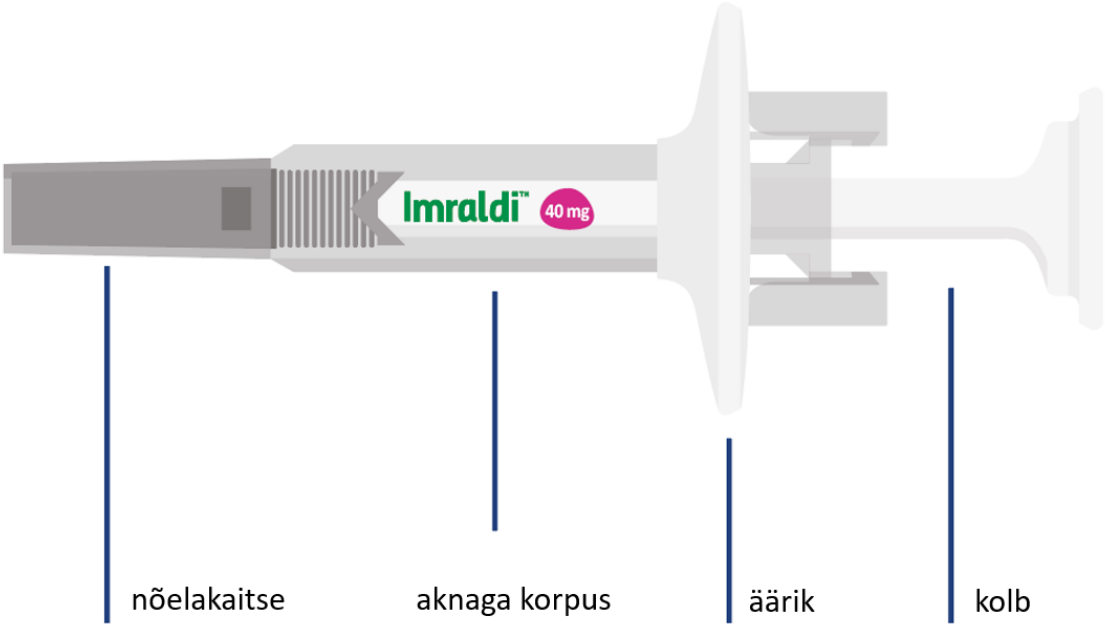
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

7. Kasutusjuhend

Järgige hoolikalt antud juhiseid, nii õpite peagi enesekindlalt süste tegema.

- Enne süstima hakkamist laske arstil või meditsiiniõel endale näidata, kuidas süstlit kasutada. Teie arst või meditsiiniõde peab veenduma, et kasutate süstlit õigesti.

Teie üheannuseline süstel



Pärast seda, kui olete kolvi lõpuni alla vajutanud, tõmbub nõel tagasi, ennetades seega nõelatorkevigastusi.

Süstli hooldus

Süstli säilitamine

- Hoidke süstlit külmkapis, kuid ärge laske külmuda.
- Hoidke süstlit selle karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Süstli kõrvaldamine

- Iga süstel on vaid ühekordseks kasutamiseks. Süstlit ei tohi mingil juhul uuesti kasutada.
- Visake kasutatud süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

Ettevaatusabinõud

- Kui pillasite süstli maha nii et selle nõelakork OLI PEAL, võib süstlit kasutada.
  Kui pillasite süstli maha nii et selle nõelakorki PEAL EI OLNUD, ei tohi süstlit kasutada. Nõel võis saada mustaks või kahjustada.
- Ärge kasutage kahjustatud süstlit.

Süstekoha hooldus

- Valige süstimiseks paksema rasvkoega piirkond:
  Sellised piirkonnad, nt teie kõht, on süstimiseks üldjuhul parimad. Paksema rasvkoega piirkondi on hõlpsam näppude vahele haarata ja need sobivad nõela õigeks sisestamiseks.
- Kasutage iga kord erinevat süstekohta:
  Süstekoha valikul valige piirkond, mida ei ole hiljuti süstitud; seega väldite valu ja verevalumite teket.
- Vajutage aeglaselt kolvile:
  Kiiresti süstimine võib mõnikord valulik olla. Aeglaselt kolvile vajutamine võib muuta süste kergemini talutavaks.

Kuidas süstliga süstida

1. Vajalike vahendite kogumine

Asetage süstel ja alkoholis niisutatud padjakesed puhtale kuivale pinnale.

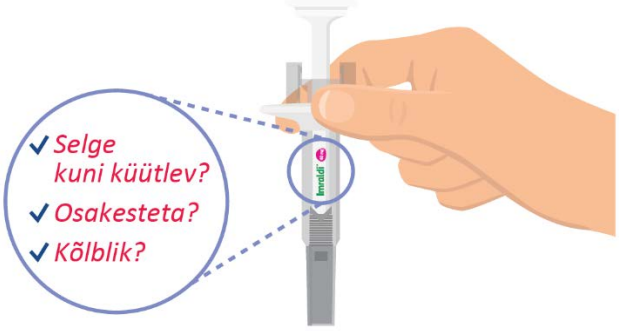
- Ärge unustage käsi pesta!
- Ärge veel kaitset eemaldage!

2. 15...30 minutiline ooteaeg

Oodake 15...30 minutit ja laske süstlil toatemperatuurini soojeneda, kuna see aitab vähendada valu süstimise ajal.

- Ärge veel kaitset eemaldage!

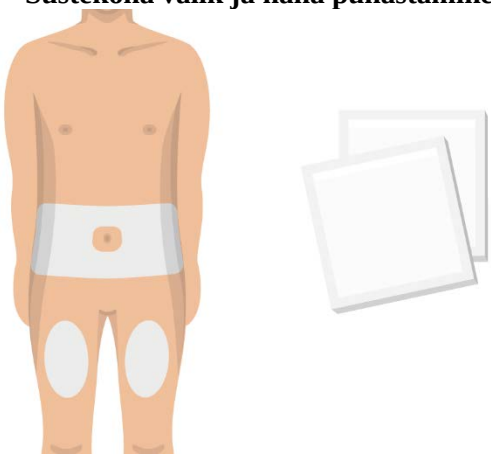
3. Ravimi ja kõlblikkusaja kontrollimine



Veenduge iga kord, et ravim on selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, nähtavate osakesteta ja ole aegunud. Kui ravim ei ole selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, osakesteta või kui see on aegunud, ei tohi seda kasutada.
Süstlis võib esineda õhumulle, see on normaalne. Neid ei ole vaja eemaldada.

- Ärge veel kaitset eemaldage!

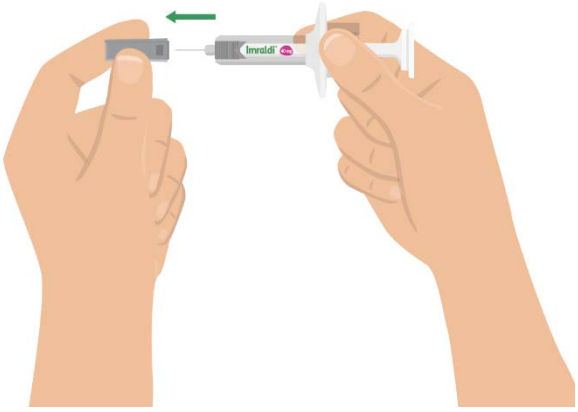
4. Süstekoha valik ja naha puhastamine



Valige süstekoht oma kehal. Parim on kõhupiirkond (v.a nabaümbrus) või reied.
Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud padjakesega. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

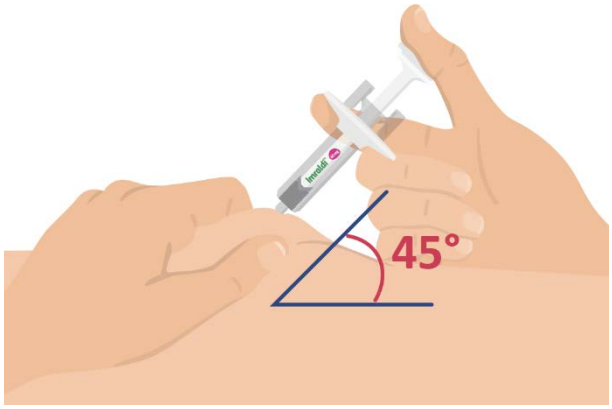
- Vältige nahka, mis on valulik, verevalumitega, armistunud, ketendav või kus on punased laigud.

5. Nõelakaitsme eemaldamine



Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult ära.
Nõelast võib tilkuda paar tilka vedelikku, see on normaalne.
Kui eemaldate nõelakaitsme enne, kui olete süstimiseks valmis, **ärge pange seda nõelale tagasi**. See võib nõela painutada või kahjustada. Võite end kogemata torgata või lasta ravimil raisku minna.

6. Naha pigistamine ja nõela sisestamine

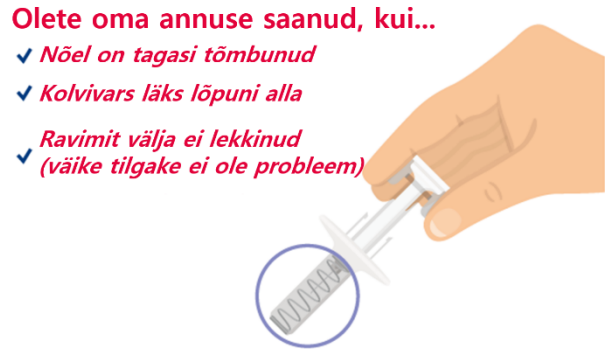


Pigistage nahka õrnalt, et tekiks volt ja sisestage nõel kogu selle pikkuses ligikaudu 45-kraadise nurga all nahavolti.

7. Kolvi lõpuni surumine

Hoidke süstlit kindlalt käes ja vajutage kolb lõpuni alla.
Seejärel tõstke pöial ja laske nõelal süstli korpusesse tõmbuda.

8. Süstli väljavõtmine ja kõrvaldamine



Tõmmake süstel nahast välja.
Pärast Imraldi süstimist veenduge, et nõel on tagasi tõmbunud ja visake kasutatud süstel kohe selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

- Te ei ole kindel, et süstisite koguannuse? Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Imraldi'ga ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke patsiendi teabekaarti endaga kaasas ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Imraldi süsti (teile või teie lapsele).
- 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 Imraldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist
3. Kuidas Imraldi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Imraldi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Imraldi ja milleks seda kasutatakse

Imraldi sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on keha immuun(kaitse)süsteemile toimet avaldav ravim.

Imraldi on ette nähtud järgmiste haiguste raviks:
- reumatoidartriit,
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit,
- entesiidiga seotud artriit,
- anküloseeriv spondüliit,
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- psoriaatiline artriit,
- psoriaas,
- mädane higinäärmepõletik,
- Crohni tõbi,
- haavandiline koliit ja
- mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

Imraldi toimeaine adalimumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis seonduvad spetsiifiliste sihtmärkvalkudega.

Adalimumabi sihtmärkvalk on tuumori nekroosi faktor (TNFα), mille sisaldus suureneb ülal loetletud põletikuliste haiguste korral. TNFα külge kinnitudes vähendab Imraldi nende haiguste põletikulisi protsesse.

<u>Reumatoidartriit</u>

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

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

Imraldi’t võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

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

Tavaliselt kasutatakse Imraldi’t koos metotreksaadiga. Kui arst arvab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib Imraldi’t kasutada üksinda.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit

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

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

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

Ankiloseeriv spondüliit ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit on lülisamba põletikulised haigused.

Imraldi’t kasutatakse ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on ankiloseeriv spondüliit või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi’t.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mida seostatakse psoriaasiga.

Imraldi’t kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Imraldi võib pidurdada haigusest tulenevat liigeste luu- ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandada 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 küünevallist eraldumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks peetakse probleeme organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

Imraldi’t kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Imraldi’t kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga 30 kg või rohkem, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärmepõletik täiskasvanutel ja noorukitel

Mädane higinäärmepõletik (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on pikaajaline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Imraldi't kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest. Imraldi toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Kõigepealt antakse teile muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Imraldi't.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Imraldi't kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Haavandiline koliit täiskasvanutel ja lastel

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Imraldi'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 need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Imraldi't.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik täiskasvanutel ja lastel

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad.

Imraldi't kasutatakse:
- täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas;
- kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks vähemalt 2-aastastel lastel, kellel põletik haarab silma eesmist osa.

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

2. Mida on vaja teada enne Imraldi kasutamist

Imraldi ei tohi kasutada
- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete rasket infektsiooni, kaasa arvatud tuberkuloosi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud").

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Infektsioon

- Kui teil esineb **infektsioon** (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Imraldi kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Imraldi'ga ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suureneda, kui teie kopsufunktsioon on vähenenud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt, muud oportunistlikud infektsioonid (ebaharilikud infektsioonid, mida seostatakse immuunsüsteemi nõrgenemisega) 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 Imraldi'ga ravi ajutiselt katkestada.

Tuberkuloos

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

Reisimine/ korduvad infektsioonid

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

B-hepatiidi viirus

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

Üle 65-aastased

- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Imraldi võtmise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Imraldi'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.

Kirurgilised või hambaraviprotseduurid

- Kui teil planeeritakse **kirurgilisi või hambaraviprotseduure**, teavitage oma arsti, et te kasutate Imraldi’t. Teie arst võib soovitada Imraldi’ga ravi ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

- Kui teil on või avaldub **demüeliniseeriv haigus** (närve ümbritsevat müeliinikihti kahjustav haigus nagu hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite Imraldi’t kasutada või ravi Imraldi’ga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.

Vaktsiinid

- Teatud **vaktsiinid** sisaldavad nõrgestatud, kuid haigust esile kutsuvaid elusbaktereid või -viiruseid ja neid vaktsiine ei tohi Imraldi kasutamise ajal manustada. Enne mistahes vaktsiinide saamist pidage nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel tehakse kõik vanusekohased plaanilised vaktsineerimised enne Imraldi’ga ravi alustamist. Kui saate raseduse ajal Imraldi’t, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist Imraldi’ga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge **südamepuudulikkus** ja te saate ravi Imraldi’ga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole. Teie arst otsustab, kas te peate Imraldi’t saama.

Palavik, verevalumid, verejooksud või kahvatus

- Mõnel patsiendil võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke infektsioonidega võitlemiseks või verejooksu peatamiseks. Kui teil tekib püsiv **palavik**, või kui teil tekib kergesti **verevalumeid** või **verejookse** või te olete väga **kahvatu**, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud Imraldi’t või teisi TNFα blokaatoreid võtvatel lastel ja täiskasvanutel teatud **vähkkasvajaid**. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk **lümfoomi** (lümfisüsteemiga seotud vähkkasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiga seotud vähkkasvaja) tekkeks. Kui te võtate Imraldi’t, võib suureneda risk lümfoomi, leukeemia või teiste vähkkasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on Imraldi’t võtvatel patsientidel leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti samuti ravimitega nagu asatiopriin või merkaptopuriin. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või merkaptopuriini koos Imraldi’ga.
- Lisaks on Imraldi’t kasutavatel patsientidel täheldatud **mitte-melanoom nahakasvajaid**. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued nahakahjustused või kui olemasolevate nahakahjustuste või kahjustatud piirkondade välimus muutub, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNFα blokaatoriga, esines **peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid**. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peate te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNFα blokaatoriga on teile sobiv.

Luupuse-laadne sündroom

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

Lapsed ja noorukid

- Ärge manustage Imraldi't polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga alla 2 aasta vanustele lastele.
- Ärge kasutage 40 mg pen-süstleid, kui soovitatav annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja Imraldi

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

Imraldi't võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), kortikosteroidide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVAd).

Suurenenud tõsiste infektsioonide tekkeriski tõttu ei tohi Imraldi't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti. Imraldi ja anakinra või abatatsepti kooskasutamine ei ole soovitatav, kuna sellega kaasneb infektsiooniriski (sh rasked infektsioonid ja muud võimalikud farmakoloogilised koostoimed) suurenemine. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast Imraldi süsti.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imraldi'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.
- Imraldi't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Imraldi'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 Imraldi'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Imraldi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Imraldi manustamist võib tekkida tunne nagu tuba pöörleks (pööritustunne) ja nägemishäireid.

Imraldi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab ravim vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,4 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Imraldi't kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, ankiloseeriva spondüliidi või radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

Imraldi süstel ja pen-süstel on saadaval ainult 40 mg annusega. Seega ei saa Imraldi süstleid ega pen-süstleid kasutada lastel, kes vajavad väiksemat annust kui 40 mg täisannus. Kui vajatakse teist annust, tuleb kasutada teisi ravimvorme, mille puhul selline valik on saadaval.

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, ankiloseeriva spondüliidi ja radiograafilise ankiloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, mis manustatakse ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse Imraldi'ga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Imraldi't.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Imraldi'ga ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg adalimumabi igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Soovitatav Imraldi annus on 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitatav Imraldi annus on 40 mg igal teisel nädalal.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annus psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Imraldi süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 15 kg kuni alla 30 kg

Imraldi soovitatav annus: algannus 20 mg, seejärel 20 mg üks nädal hiljem. Edasi on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus: algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks nädal hiljem. Edaspidi on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem mädase higinäärmepõletiku korral on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet 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. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Mädase higinäärmepõletikuga noorukid vanuses12 kuni 17 aasta kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi soovitatav annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena, millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal. Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Imraldi'ga igal teisel nädalal, võib arst annust40 mg-ni igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise vahendiga.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline manustamisskeem Crohni tõve korral on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval) algannusena, millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuste sagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline manustamisskeem on 40 mg ravi alguses, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei ole piisavalt tõhus, võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline manustamisskeem on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ravi alguses, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat toimet, võib teie arst määrata annuse 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib teie arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline Imraldi manustamisskeem haavandilise koliidi korral on 160 mg (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval) algannus, millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Kui see annus ei toimi piisavalt hästi, võib arst suurendada ravimi manustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Haavandiline koliit lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg

Tavaline Imraldi annus on 80 mg ravi alguses (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 40 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem

Tavaline Imraldi annus on 160 mg ravi alguses (neli 40 mg süstet ühe päeva jooksul või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.

Patsiendid, kes saavad 18-aastaseks ja saavad igal teisel nädalal 80 mg ravimit, peavad jätkama ettenähtud annust.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on 80 mg (kaks süstet ühel päeval) algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama Imraldi süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral võib Imraldi'ga ravi ajal jätkata kortikosteroidide või muude immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Imraldi't võib manustada ka ainuravimina.

Kroonilise mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest

Lapsed ja noorukid alates vanusest 2 aastat, kehakaaluga alla 30 kg

Imraldi tavaline annus on 20 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie lapse arst võib algannuseks määrata ka 40 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga 30 kg või rohkem

Imraldi tavaline annus on 40 mg igal teisel nädalal koos metotreksaadiga.

Teie arst võib algannuseks määrata ka 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist.

Manustamisviis ja -tee

Imraldi't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Kasutusjuhend vt lõik 7.

Kui te kasutate Imraldi't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imraldi’t kasutada

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

Kui te lõpetate Imraldi kasutamise

Otsus Imraldi’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 kauem pärast viimast Imraldi süsti.

Järgmistest kõrvaltoimete tekkimisel tuleb **viivitamatult otsida arstiabi**:
- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikali heitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest **tuleb arsti teavitada niipea kui võimalik**:
- infektsiooninähud nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel;
- nõrkus või väsimus;
- köha;
- „sipelgate jooksmise tunne“;
- tuimus;
- kahelinägemine;
- käte või jalgade nõrkus;
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane;
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus.

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgmiste adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- rasked infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- soole infektsioonid (nt gastroenteriit);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;

- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvajad;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- meeleolu muutused (sh depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressiooni sümptomid (sh alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- pööritustunne (tunne nagu tuba pöörleks);
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom (verehüübest tingitud kõva turse);
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juuste väljalangemine;
- psoriaasi avaldumine või halvenemine;
- lihasespasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse (vedeliku kogunemine kehas, mis põhjustab asjaomaste kudede paistetust);
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;

- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk, sh lümfisüsteemi vähk (lümfoom) ja melanoom (teatud tüüpi nahavähk);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia (närvikahjustus);
- insult;
- kuulmislangus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu nt jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahkluude piirkonnas;
- südamelihase infarkt;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku);
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine pleuraõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks (rasva kogunemine maksarakkudesse);
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi);
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga;
- hulgiskleroos;
- närvide häired (nagu silmanärvipõletik ja Guillaini-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal);
- süda lõpetab pumpamise;
- kopsufibroos (kopsude armistumine);
- soolemulgustus;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktivatsioon;
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik);
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik);
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve);
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse;
- multiformne erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne 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);
- Kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike).

Mõnedel adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid vereanalüüside abil.

Need on muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede väike sisaldus veres;
- punaliblede väike sisaldus veres;
- lipiidide sisalduse suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede suur sisaldus veres;
- vereliistakute väike sisaldus veres;
- kusihappe sisalduse suurenemine veres;
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres;
- kaltsiumi väike sisaldus veres;
- fosfaatide väike sisaldus veres;
- kõrge veresuhkur;
- laktaatdehüdrogenaasi suur sisaldus veres;
- autoantikehad veres;
- kaaliumi väike sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bilirubiinisisalduse suurenemine veres (maksa tööd näitav vereanalüüs).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- väike vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imraldi’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi sildil 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 Imraldi pen-süstlit säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 31 päeva, valguse eest kaitstult. Kui pen-süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, tuleb see ära kasutada 31 päeva jooksul või ära visata, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.
Märkige üles kuupäev, millal pen-süstel 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 Imraldi sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, merevaikhape, kahealuseline naatriumsuktsinaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, mannitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Imraldi välja näeb ja pakendi sisu

Imraldi 40 mg süstelahus pen-süstlis on 0,4 ml läbipaistev kuni küütlev ja värvitu kuni kahvatupruun lahus.

Imraldi’t tarnitakse pakendites, milles on 1, 2, 4 või 6 pen-süstlit, milles on omakorda süstel (I tüüpi klaasist), millel on roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse ja kummikolb ning igas pakendis on vastavalt 2, 2, 4 või 6 alkoholis niisutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud

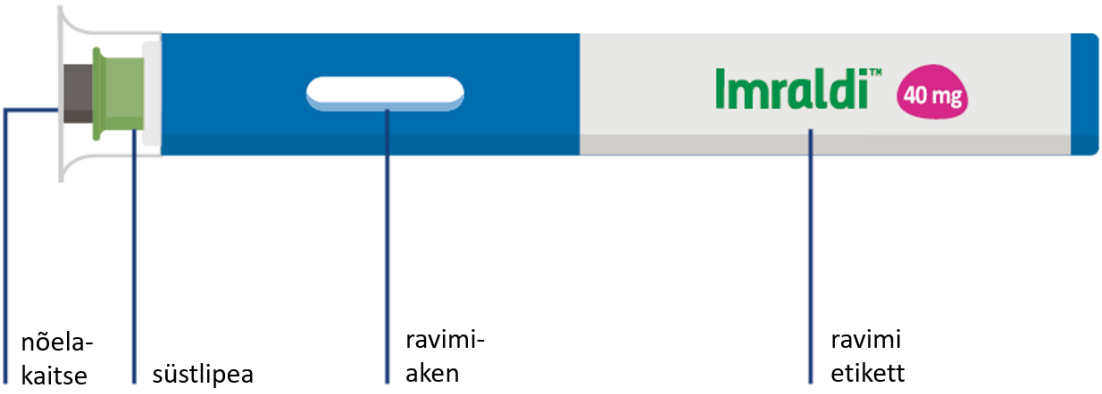
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu

7. Kasutusjuhend

Järgige hoolikalt antud juhiseid, nii õpite peagi enesekindlalt süste tegema.

- Enne süstima hakkamist laske arstil või meditsiiniõel endale näidata, kuidas pen-süstlit kasutada. Teie arst või meditsiiniõde peab veenduma, et kasutate pen-süstlit õigesti.

Teie üheannuseline pen-süstel



Pen-süstlil ei ole nuppu.
Nõel on rohelise süstlipea all peidus. Süstimine algab automaatselt pärast seda, kui olete pen-süstli tugevalt vastu nahka surunud.

Pen-süstli hooldus

Pen-süstli säilitamine

- Hoidke pen-süstlit külmkapis, kuid ärge laske külmuda.
- Hoidke pen-süstlit selle karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pen-süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pen-süstli kõrvaldamine

- Iga pen-süstel on vaid ühekordseks kasutamiseks. Pen-süstlit ei tohi mingil juhul uuesti kasutada.
- Visake kasutatud pen-süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

Ettevaatusabinõud

- Kui pillasite pen-süstli maha nii et selle nõelakork OLI PEAL, võib pen-süstlit kasutada.
  Kui pillasite pen-süstli maha nii et selle nõelakorki PEAL EI OLNUD, ei tohi pen-süstlit kasutada. Nõel võis saada mustaks või kahjustada.
- Ärge kasutage kahjustatud pen-süstlit.

Süstekoha hooldus

- Valige süstimiseks paksema rasvkoega piirkond:
  Sellised piirkonnad, nt teie kõht, on süstimiseks üldjuhul parimad. Paksema rasvkoega piirkonnad sobivad nõela õigeks sisestamiseks.
- Kasutage iga kord erinevat süstekohta:
  Süstekoha valikul valige piirkond, mida ei ole hiljuti süstitud; seega väldite valu ja verevalumite teket.

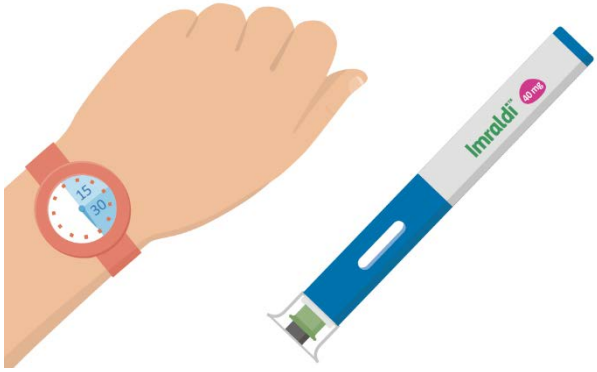
Kuidas pen-süstliga süstida

1. Vajalike vahendite kogumine

Asetage pen-süstel ja alkoholis niisutatud padjakesed puhtale kuivale pinnale.

- Ärge unustage käsi pesta!
- Ärge veel kaitset eemaldage!

2. 15...30 minutiline ooteaeg



Oodake 15...30 minutit ja laske pen-süstlil toatemperatuurini soojeneda, kuna see aitab vähendada valu süstimise ajal.

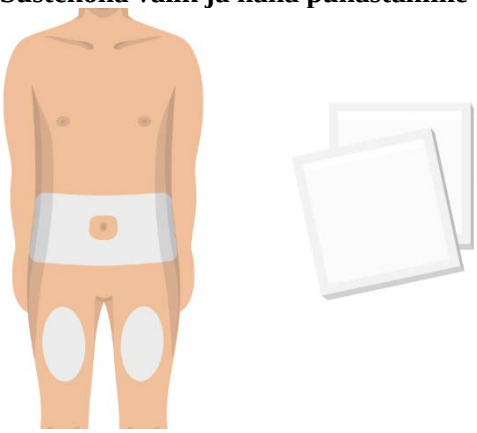
- Ärge veel kaitset eemaldage!

3. Ravimi ja kõlblikkusaja kontrollimine

Veenduge iga kord, et ravim on selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, nähtavate osakesteta ja ole aegunud. Kui ravim ei ole selge kuni küütlev, värvitu kuni kahvatupruun, osakesteta või kui see on aegunud, ei tohi seda kasutada.
Süstlis võib esineda õhumulle, see on normaalne. Neid ei ole vaja eemaldada.

- Ärge veel kaitset eemaldage!

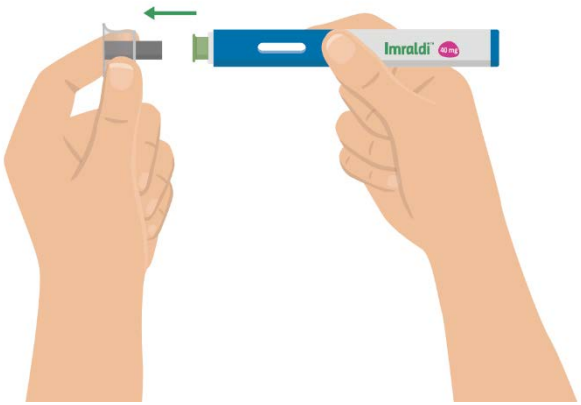
4. Süstekoha valik ja naha puhastamine



Valige süstekoht oma kehal. Parim on kõhupiirkond (v.a nabaümbrus) või reied.
Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud padjakesega. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

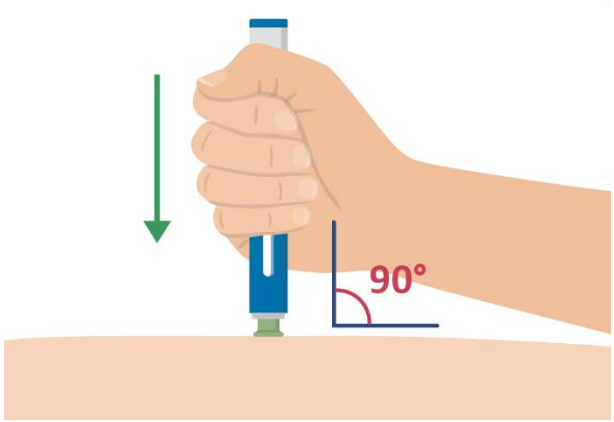
- Vältige nahka, mis on valulik, verevalumitega, armistunud, ketendav või kus on punased laigud.

5. Läbipaistva nõelakaitsme eemaldamine



Tõmmake läbipaistev metallkeskmega nõelakaitse ettevaatlikult pen-süstlilt ära.
Nõelast võib tilkuda paar tilka vedelikku, see on normaalne.
Kui eemaldate nõelakaitsme enne, kui olete süstimiseks valmis, **ärge pange seda nõelale tagasi**. See võib nõela painutada või kahjustada. Võite end kogemata torgata või lasta ravimil raisku minna.

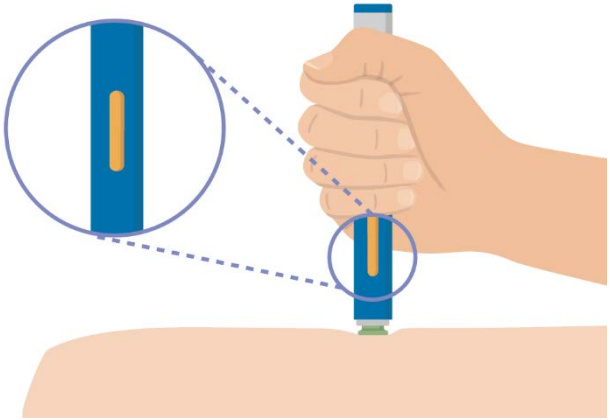
6. Rohelise süstlipea kohale asetamine, alla surumine ja hoidmine



Asetage roheline süstlipea otse (90 kraadi all) nahale ning suruge kogu pen-süstel süstimise alustamiseks tugevalt vastu nahka.

- Niipea kui surute pen-süstlile, algab süst. Võib kostuda esimene klõpsatus.

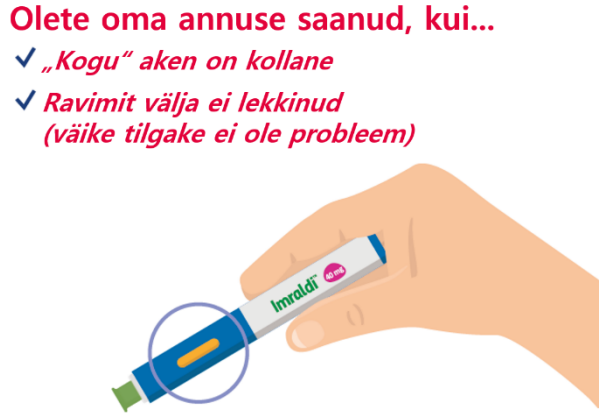
7. Jätkake hoidmist



Hoidke pen-süstlit vastu nahka, kuni kollane indikaator täidab ravimiakna ja peatub.

- Mitme sekundi möödudes võib kostuda teine klõpsatus.

8. Süste lõpetamise kinnitamine ja pen-süstli kõrvaldamine



Pärast Imraldi süstimist veenduge, et ravimiaken oleks täies ulatuses kollane.
Visake kasutatud pen-süstel selleks ettenähtud spetsiaalsesse konteinerisse arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste kohaselt.

- Te ei ole kindel, et süstisite koguannuse? Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.