

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis

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

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge ja värvitu süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Libmyris kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

On tõestatud, et adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab liigeskahjustuse progresseerumist (mõõdetuna röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

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

monoteraapia jahal, 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

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

Libmyris on näidustatud raske aktiivse AS raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus konventsionaalsele ravile on olnud ebapiisav.

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

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

Psoriaatiline artriit

Libmyris on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kui ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav. Adalimumab on näidanud perifeerse liigeskahjustuse süvenemise pidurdumist, mõõdetuna röntgenoloogiliselt polüartikulaarse sümmeetrilise haigusvormiga patsientidel (vt lõik 5.1) ja füüsilise funktsiooni paranemist.

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

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

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

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

Crohni tõbi lastel

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

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

Haavandiline koliit

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

Haavandiline koliit lastel

Libmyris 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

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

Uveiit lastel

Libmyris 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

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

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

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

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

Annustamine

Reumatoidartriit

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

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

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

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, tuleb kaaluda ravi jätkamist.

Manustamise katkestamine

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

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

Anküloseeriv spondüliit, radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit
Libmyris soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta AS 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. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, tuleb kaaluda ravi jätkamist.

Psoriaas

Libmyris 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 Libmyris'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 Libmyris annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul).
LibmyrisLibmyris'ga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist.
LibmyrisLibmyris'ga ravi ajal on soovitatav puhastada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata Libmyris 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 annustamisskeem Libmyris ravi alustamisel mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel on 80 mg 0-nädalast, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (manustatakse nelja 40 mg süstena ühe

päeva jooksul või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), seejärel 80 mg 2. nädalal (manustatakse kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul), kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

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

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Libmyris'le, manustatuna 40 mg Libmyrisiga 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. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Haavandiline koliit

Soovitatav annustamisskeem Libmyris'ga ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel on Libmyris 160 mg 0-nädalal (manustatuna nelja 40 mg süstena ühe päeva jooksul või kahe 40 mg süstena kahel järjestikusel päeval) ja 80 mg 2. nädal (manustatuna kahe 40 mg süstena ühe päeva jooksul). Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

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

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

Uveiit

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada lastele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest)

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

Tabel 1. Libmyris annus polüartikulaarse juveniilse artriidiga patsientidel

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

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

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

Entesiidiga seotud artriit

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

Tabel 2. Libmyris annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidel

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

Adalimumabi ei ole uuritud entesiidiga seotud artriidiga patsientidel vanuses alla 6 aasta.

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit (AS)

Adalimumabil puudub asjakohane kasutus lastel AS ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

Naastuline psoriaas lastel

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

Tabel 3. Adalimumabi annus naastulise psoriaasiga patsientidel

Patsiendi kehakaal	Annustamisskeem
15 kg kuni < 30 kg	-
≥ 30 kg	Algannus 40 mg, seejärel 40 mg üks kord igal teisel nädalal, alustades ühe nädala möödumisel algannusest

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

Kui on näidustatud adalimumabi kordusravi, tuleb järgida eespool kirjeldatud juhiseid ravimi annustamise ja ravi kestuse kohta.

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel hinnati keskmiselt 13 kuu jooksul.

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

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

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

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

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

LibmyrisLibmyris'ga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist.

LibmyrisLibmyris'ga ravi ajal on soovitatav loputada mädase hidradeniidi koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

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

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

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

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

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 4. Adalimumabi annus Crohni tõvega lastel

Patsiendi kehakaal	Induktsioonannus	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 induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: • 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. 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 induktsioonannuse kasutamisel on kõrvaltoimete risk suurem: • 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal	40 mg igal teisel nädalal

* Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina, 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust.

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

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

Tabel 5. Adalimumabi 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 Libmyris 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.

Libmyris'il puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Uveiid lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus ravist adalimumabiga ilma samaaegse metotreksaadita.

Tabel 6. Adalimumabi annus uveiidiga lastel

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

LibmyrisRavi alustamisel Libmyris'ga 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).

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

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

Manustamisviis

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

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina, 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

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

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

Tõsised infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

Enne Libmyrisravi alustamist Libmyris'ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See peab sisaldama patsiendilt põhjaliku anamneesi võtmist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (näiteks tuberkuliintest ja röntgenülesvõte rindkerest; kehtida võivad kohalikud soovitused). Nende uuringute teostamine ja tulemused soovitatakse kirja panna patsiendi

teabekaardile. Arstidele tuleb meelde tuletada valenegatiivse tuberkuliintesti ohtu, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

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

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

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

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

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

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

LibmyrisLibmyris'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 reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb LibmyrisLibmyris'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neurii ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või

röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Libmyris kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda LibmyrisLibmyris'ga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne LibmyrisLibmyris'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 järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Libmyris manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati uuringute kontrollrühmaga osades TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomi võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku tekkeriski välistada.

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

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

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumab-ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Libmyris-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 Libmyris'ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Kliinilises uuringus, milles hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi kasutamist mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, teatati infliksimabiga ravitud patsientidel kontrollrühma patsientidega võrreldes rohkem pahaloomulisi kasvajaid, peamiselt kopsudes või peas ja kaelas. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvaja tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

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 Libmyris't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). LibmyrisTõendatud märkimisväärsede hematoloogiliste kõrvalekalletega patsientidel tuleb kaaluda Libmyris'ga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimised

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

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

Patsientidele, kes kasutavad Libmyris't, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid *emakas* eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi süsti.

Südame paispuudulikkus

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

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

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

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni Libmyrisravi ajal Libmyris'ga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja toimida asjakohaselt. 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 süvenda 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“.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast Libmyrisravi Libmyris'ga.

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

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

TNFalfa 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 viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi süsti.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Libmyris mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Libmyris 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 (AS 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 topeltprimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,9% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi patsientidest.

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

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitset infektsiooni ja vähi vastu. Adalimumab on samuti teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

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

Lapsed

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

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 7 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüingiit, nasofarüingiit 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 <i>herpes simplex</i> , 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 kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaarakuline vähk ja lamerakuline vähk), healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ , merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ , Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenid ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	leukotsütoos, trombotsütopeenid
	Aeg-ajalt	Idiopaatilise trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenid
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 suurenemine
	Sage	Hüpokaleemia, kusi happesisalduse suurenemine, ebanormaalne vere naatriumisisaldus, 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 neuriiit, Guillain-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, Tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, Südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürism, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	Astma, düspnoe, köha

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia ¹⁾ , interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit, pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	Kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, düsfaagia, näo turse
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Maksaensüümide suurenenud aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, bilirubiinisisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ , autoimmuunhepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve)
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ , urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia ¹⁾ , sügelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, armid
	Harv	Mitmekujuline erüteem ¹⁾ , Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ , angioneurootiline turse ¹⁾ , kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi suurenemine veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Harv	luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus, hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha erüteem)
	Sage	Valu rinnus, turse, pürekia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik
Uuringud*	Sage	Koagulatsiooni- ja veritsushäired (sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine), positiivne autoantikehade test (sealhulgas DNA kaksikheeliksi antikeha), laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres
	Teadmata	Kehamassi suurenemine ²⁾
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Aeglasem paranemine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

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

Mädane hidradeniit

Patsientidel, kellele manustati mädase hidradeniidi raviks iga nädal adalimumabi, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiid

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Täiskasvanute ja laste kesksetes kontrolliga uuringutes tekkisid 12,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid (erüteem ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) võrreldes 7,2%-ga patsientidest, kes said platseebot või aktiivset kontrollravimit. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

Kesksetes kontrolliga uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsiooni esinemissagedus adalimumabi patsientidel 1,51 patsiendiaasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüngiit, ülemiste

hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas adalimumabiga ravi pärast infektsiooni taandumist.

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

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

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmeid andmetega adalimumabi lõppenud avatud jätku-uuringutest mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuarist kuni 2010. aasta detsembrini pahaloomuliste kasvaja spontaanselt teatatud tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

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

Autoantikehad

Autoantikehade leidu 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. Kahel patsiendil 3441-st, kes said kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes adalimumabi, tekkisid esmaselt tekkinud luupuselaadsele sündroomile viitavad kliinilised tunnused. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

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

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, kelle kontrollperiood on vahemikus 4 kuni 52 nädalat. ALATi sisaldus $\geq 3 \times \text{ULN}$ suurenes 0,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9%-l kontrollravi saavatest patsientidest.

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

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% 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 adalimumab-ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

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

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

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka bioloogilisi reaktsioone, mida indutseerib või reguleerib TNF, sealhulgas leukotsüüdi migreerumise eest vastutavate adhesioonimolekulide tasemete muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1 IC₅₀ väärtusega 0,1–0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

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

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh

TNF α taseme märkimisväärtset langust. Soole limaskestas endoskoopiline uuring on näidanud limaskestas 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 ühepoolsetl pimendatud kahe perioodiga ristuurings.

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

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 mg 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 uuringus III osales 619 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatus 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebot süste kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebot süstidega 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 uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 eluaasta. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

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

RA uuringutes VI ja VII hinnati mõlemas uuringus 60 patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit. Uuringus osalenud patsiendid 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 adalimumabiga annuses 40 mg/0,8 ml. 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 uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringutes III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine 52 nädala jooksul (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu vahetult pärast süstet, mõõdetuna 0...10 cm VAS skaalal.

ACR vastus

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

Tabel 8. ACR-i ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (protsent patsientidest)

Vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	Platseebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Platseebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Platseebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 kuud	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kuud	–	–	–	–	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 uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja RA uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

^{**}p < 0,01, adalimumab versus platseebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiograafiline vastus

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

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

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

	Platseebo/ MTX^a	Adalimumab/MTX 40 mg üks kord 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 rank analüüsil^d liigesepilu kitsenemine

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

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

	MTX n = 257 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab n = 274 (95% usaldusvahemik)	Adalimumab/MTX n = 268 (95% usaldusvahemik)	p- väärtus^a	p- väärtus^b	p- väärtus^c
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 monoterapiat ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.^b p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.^c p-väärtus on leitud pärast adalimumabi monoterapiat ja metotreksaadi monoterapiat tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi.

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

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

Neljas algupäras, adekvaatses ja hea kontrolliga uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) puude indeksi, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey, SF 36*) tulemused toetavad neid leide adalimumabi kõigi annuste/skeemide puhul kõigis neljas uuringus koos statistiliselt olulise füüsilise komponendi koondskoori (*physical component summary (PCS) scores*) ning statistiliselt oluliste valu ja vitaalsuse skooridega igal teisel nädalal manustatud 40 mg annuse puhul. Väsimuse statistiliselt olulist vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse

hinnangu (*functional assessment of chronic illness therapy-FACIT*) skoori põhjal, täheldati kõigis kolmes uuringus, kus seda hinnati (RA uuringud I, III ja IV).

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

RA uuringus V paranesid 52. nädalal HAQ-puudeindeks ja SF 36 füüsiline komponent adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi korral paremini ($p < 0,001$) võrreldes metotreksaadi monoterapiaga ja adalimumabi monoterapiaga, püsid kuni 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Süstekoha valu

VI ja VII RA ristuumingu koondandmetel täheldati statistiliselt olulist erinevust süstekoha valu 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 mediaanselt 84% süstekoha valu vähenemist.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

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

Tabel 12. Efektiivsuse ravivastused platseebokontrolliga AS-uuringus – nähtude ja sümptomite vähenemine uuringus I

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 AS hinnangud

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

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

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

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

Uuring nr-axSpA I

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

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

Tabel 13. Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga uuringus nr-axSpA I

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

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

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

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

^d keskmine muutus võrreldes ravieelsega

^e n = 91 platseebo ja n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 platseebo ja n = 70 adalimumab

^h Kanada spondüloartriidi uurimiskonsortsium (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n = 84 platseebo ja adalimumab

^j n = 82 platseebo ja n = 85 adalimumab

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

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

Põletiku inhibeerimine

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

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

Uuring nr-axSpA II

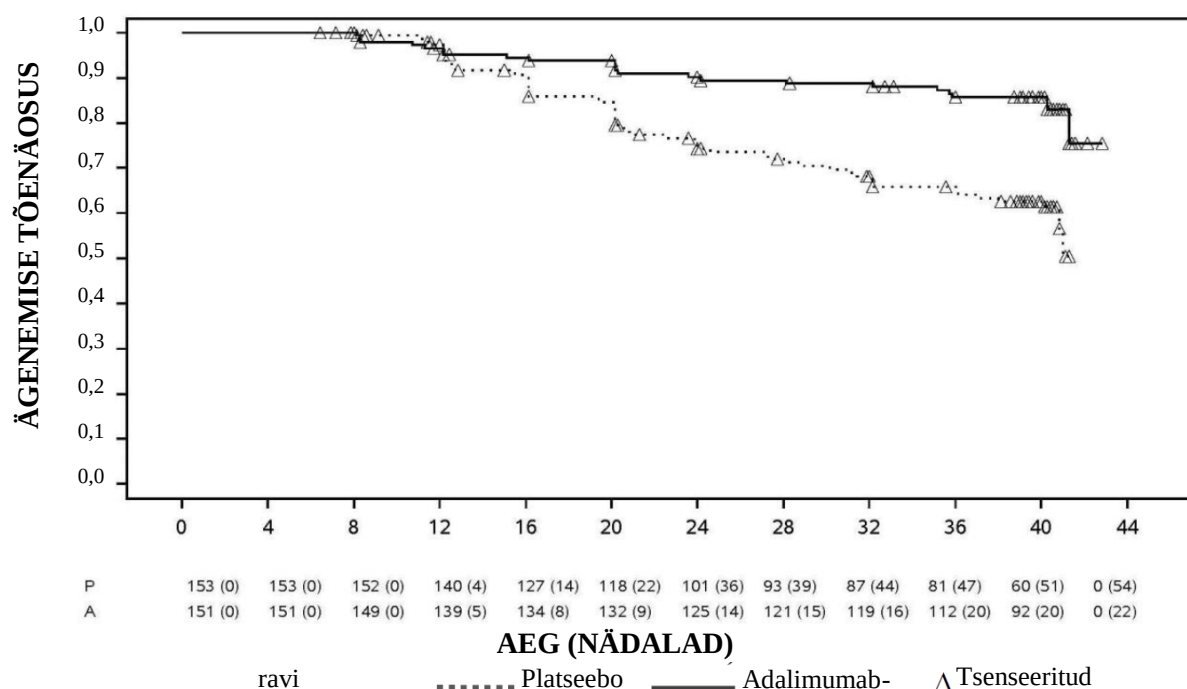
Uuringu nr-axSpA II avatud perioodi kaasati 673 aktiivse nr-axSpA-ga patsienti (keskmine algtaseme haiguse aktiivsuse skoor [BASDAI] oli 7,0), kes ei saavutanud piisavat ravivastust ≥ 2 MSPVA kasutamisel või kellel esines talumatus või vastunäidustusi MSPVA kasutamiseks. Uuritavatele manustati 40 mg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

Neil patsientidel oli MRT abil objektiivselt tõendatud sakroiliakaalliigese või lülisamba põletik või tõusnud hs-CRP (kõrgtundliku C-reaktiivse valgu) tase. Patsiendid, kes saavutasid püsiva remissiooni vähemalt 12 nädalaga (N = 305) (ASDAS < 1,3 16., 20., 24. ja 28. nädalal) avatud uuringuperioodil, randomiseeriti seejärel saama kas jätkuvat ravi 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal (N = 152) või platseebot (N = 153) veel 40 nädalat topeltpimedas platseebokontrolliga perioodi jooksul (uuringu

kogukestus 68 nädalat). Isikutel, kellel tekkis ägenemine topeltpimeda perioodi jooksul, oli lubatud üle minna vähemalt 12-nädalasele päästvale ravile 40 mg adalimumabiga igal teisel nädalal.

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

Joonis 1. Uuringus nr-axSpA II haiguse ägenemiseni kulunud aja kokkuvõtvad Kaplan-Meieri kõverad



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Psoriaatiline artriit

Adalimumabi, 40 mg igal teisel nädalal, uuriti mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel kahes platseebokontrolliga uuringus, PsA uuringutes I ja II. PsA uuring I kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA uuring II kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku-uuringuga, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Adalimumabi tõhususe kohta anküloseeriva spondüliidiga sarnaste psoriaatilise artropaatiaga patsientidel ei ole piisavalt tõendeid, kuna uuritud patsiente on vähe.

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

Vastus	PsA uuring I		PsA uuring II	
	Platseebo N = 162	Adalimumab N = 151	Platseebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. nädal	14%	58%***	16%	39%*
24. nädal	15%	57%***	–	–
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

N/A - ei ole kohaldatav

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

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

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

Uuringus osalenutest, keda raviti adalimumabiga ning kellel ei 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 ohutust ja efektiivsust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ ja *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) oli ≥ 12 või ≥ 10), kes olid kandidaadid süsteemsele ravile või fototeraapiale randomiseeritud topeltpimedates

uuringutes. 73% patsientidest, kes osalesid psoriaasi uuringutes I ja II, olid saanud eelnevalt süsteemset ravi või fototeraapiat. Adalimumabi ohutust ja efektiivsust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga, ning kes olid süsteemse ravi kandidaadid randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Psoriaasi uuring III).

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

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

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

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

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

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: puhas/minimaalne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Patsientide protsentuaalne osakaal, kes saavutasid ravivastuse PASI 75, on arvestatud kui kaalutletud keskmine		
^b p < 0,001, adalimumab vs. platseebo		

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

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

- ^a p < 0,001 adalimumab vs. platseebo
- ^b p < 0,001 adalimumab vs. metotreksaat
- ^c p < 0,01 adalimumab vs. platseebo
- ^d p < 0,05 adalimumab vs. metotreksaat

Psoriaasi uuringus I 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja rerandomiseeritud platseebo suhtes 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist“ (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas <PASI 50 tulemuse võrreldes algtaasemega, minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuse tõusu võrreldes 33. nädalaga). Kõigist patsientidest, kellel pärast platseebole rerandomiseerimist kadus piisav ravivastus ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutasid PASI 75 ravivastuse 12 ja 24 nädalat pärast korduva ravi alustamist vastavalt 38% (25/66) ja 55% (36/66).

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

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

Oluline paranemine 16. nädalal algtaasemest, võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX-ga (uuring II) oli näidatud, kasutades DLQI (Dermatology Life Quality Index). Uuringus I olid ka füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste SF-36 paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus patsientidel, kes suurendasid annust 40 mg-lt üle nädala 40 mg-ni nädalas, sest PASI ravivastus oli alla 50%, 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest saavutasid 12. ja 24. nädalal PASI 75 ravivastuse.

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

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünte psoriaasiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said algannusena 80 mg adalimumabi, millele järgnes 40 mg igal teisel nädalal (alustades üks nädal pärast algannuse manustamist) või platseebo 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud adalimumab-ravi veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamise hulka kuulusid modifitseeritud küünte psoriaasi raskuse indeks (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 18). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga

patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral (BSA $\geq$ 10% [60%-l patsientidest] ning BSA < 10% ja $\geq$ 5% [40%-l patsientidest]).

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

Tulemusnäitaja	Nädal 16 Platseebokontrolliga		Nädal 26 Platseebokontrolliga		Nädal 52 Avatud
	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Platseebo N = 108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja $\geq$ 2-astmeline paranemine (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Sõrmeküünte summaarse NAPSI (%) protsentuaalne muutus	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. platseebo					

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

Mädane hidradeniit

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

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodiga. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal platseebo või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. Uuringu ajal ei olnud lubatud samaaegne antibiootikumide kasutamine. Pärast 12 nädalat kestnud ravi randomiseeriti B-perioodi ajal patsiendid, kes olid saanud A-perioodi ajal adalimumabi, uuesti ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12. nädalast kuni 35. nädalani). 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 raviperioodiga. A-perioodil said patsiendid platseebot või adalimumabi algannusega 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal ja 40 mg igal nädalal alates 4. nädalast kuni 11. nädalani. 19,3% patsientidest jätkas uuringu jooksul ravi suukaudsete antibiootikumidega algtasemel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi randomiseeriti B-perioodi ajal patsiendid, kes olid saanud A-perioodi ajal adalimumabi, uuesti ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12. nädalast kuni 35. nädalani). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati ka perioodis B saama platseebot.

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

Kliiniline ravivastus

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

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCRi. Uuringus HS-II ilmnis 12. ravinädalal oluliselt suuremal hulgal patsientidel kliiniliselt oluline HS-iga seotud nahavalu vähenemine (vt tabel 19). Adalimumabiga ravitud patsientidel esines oluliselt väiksem risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul.

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

	HS uuring I		HS uuring II	
	Platseebo	Adalimumab 40 mg nädalas	Platseebo	Adalimumab 40 mg nädalas
Mädase hidradeniidi kliiniline ravivastus (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% nahavalu vähenemine ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***
* p < 0,05, *** p < 0,001, adalimumab <i>versus</i> platseebo				
^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.				
^b Patsientide hulgas, kellel oli HS-iga seotud nahavalu algskoor ≥ 3 numbrilise hindamisskaala 0...10 põhjal; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujuteldav nahavalu.				

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

Võrreldes platseeboga saavutati 12. ravinädalal järgmiste näitajate suurem paranemine algtasemest: nahaspetsiifiline tervisega seotud elukvaliteet, mida mõõdeti dermatoloogia elukvaliteedi indeksi põhjal (Dermatology Life Quality Index, DLQI; uuringutes HS-I ja HS-II), patsiendi üldine rahulolu medikamentoose raviga, mida mõõdeti ravimiga ravisega rahulolu küsimustiku abil (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; uuringutes HS-I ja HS-II), ning füüsiline tervis, mida mõõdeti SF-36 füüsiliste komponentide koondskoori põhjal (uuringus HS-I).

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

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

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

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

Patsientidel, kelle adalimumab-ravi katkestati 12. nädalal uuringutes HS-I ja HS-II, taastus HiSCR määr 12 nädalat pärast adalimumabi 40 mg annuse uuesti kasutusele võtmist nädalas tasemetele, mis olid sarnased enne uuringu katkestamist täheldatud tasemetega (56,0%).

Crohni tõbi

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1 500-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 uuring I (CLASSIC 1) ja CD uuring II (GAIN). CD uuringus I randomiseeriti 299 TNF-antagoniste varem mitte saanud patsiendid ühte neljast ravigrupist: platseebo 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal, 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal ning 40 mg 0-nädalal ja 20 mg 2. nädalal. CD uuringus II randomiseeriti 325 patsienti, kellel oli ravivastus kadunud või kes ei talunud infliksimabi; manustati kas 160 mg adalimumabi 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal või platseebot 0- ja 2. nädalal. Esmase ravivastusega patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

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

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

Tabel 21. Kliinilise paranemise ja ravivastuse saavutamine (protsent patsientidest)

	CD uuring I: Infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Platseebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline vastus (CR 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab versus platseebo

* $p < 0.001$

** $p < 0,01$

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

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Kliinilise ravivastusega osalejatest 48%-le oli varem manustatud teisi TNF-antagoniste. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 22. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

Haigustega seotud hospitaliseerimised ja operatsioonid vähenesid 56. nädalal adalimumabiga võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt.

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

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

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

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

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

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

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

Elukvaliteet

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

Haavandiline koliit

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

UC uuringus randomiseeriti 390 TNF-i antagonisti varem mitte saanud patsienti saama kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal või 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgnes 40 mg 2. nädalal. Pärast 2. nädalat said mõlema adalimumabi grupi patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskooriga > 1) hinnati 8. nädalal.

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

Patsiendid, kelle ravi alustati 160/80 mg adalimumabi annusega, saavutasid 8. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulisema kliinilise paranemise uuringus UC-I (18% *versus* 9%, $p = 0,031$) ja uuringus UC-II (17% *versus* 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%*
Steroidivaba paranemine ≥ 90 päeva ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

Kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskooriga > 1 ;

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

*p < 0,05 adalimumab versus paariviisiline proportsioonide võrdlus

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

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

Nendest patsientidest, kellel tekkis ravivastus 8. nädalal, saavutati ravivastus 47%-l patsientidest, remissioon 29%-l patsientidest, limaskesta paranemine 41%-l patsientidest ja 52. nädalal oli 20%-l patsientidest steroidivaba remissioon ≥ 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 hulgest, 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). Pärast 3-aastast adalimumab-ravi oli 75%-line (301/402) kliiniline paranemine vastavalt Mayo osalisele skoorile.

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. Adalimumabi ravirühmas oli kõikide põhjuste tõttu hospitaliseerimiste arv 0,18 patsiendiaasta kohta vs. 0,26 patsiendiaasta kohta platseeborühmas ja vastavad UC-ga seotud hospitaliseerimiste arvud olid 0,12 patsiendiaasta kohta vs. 0,22 patsiendiaasta kohta.

Elukvaliteet

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

Uveiid

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

Uuringus UV I hinnati 217 aktiivse uveiidiga patsienti hoolimata ravist kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõik patsiendid said uuringuga

liitudes 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

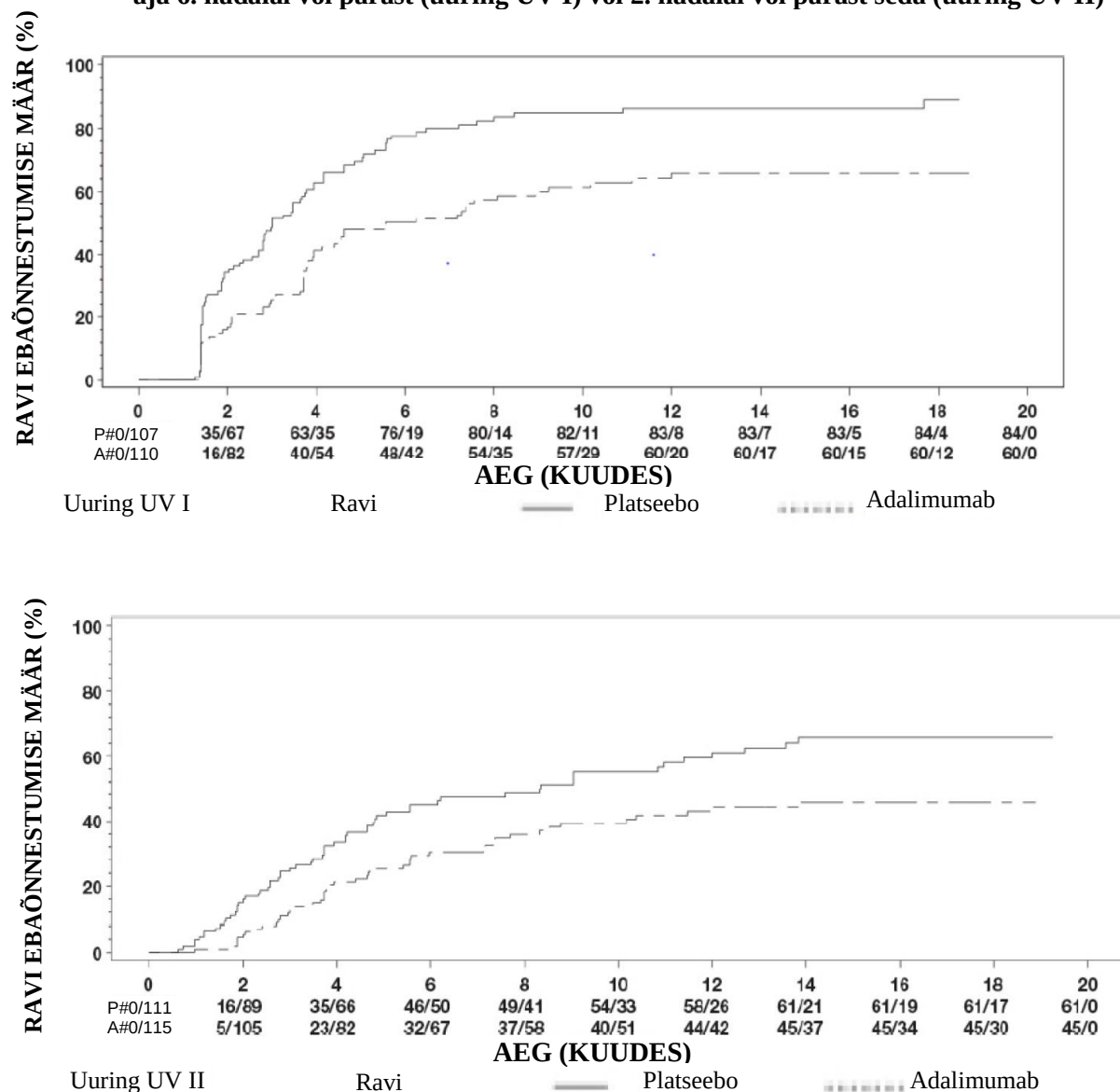
Märkus: Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

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

^b 2-poolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist.

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

Joonis 2. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal või pärast (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 adalimumabiga ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentsses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste $\leq 0,5+$, klaaskeha hägususe aste $\leq 0,5+$) kaasneva steroidiannusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt 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

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

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimesas paralleelgrupiga uuringus 171 polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsel (vanuses 4 kuni 17 aastat). Uuringu avatud algusfaasis (open-label lead in phase, OL LI) jagati patsiendid kahte gruppi: MTX- (metotreksaadiga) ravitavad või mitte-MTX-ravitavad. Mitte-MTX ravigrupi patsiendid kas ei olnud üldse varem saanud MTX-ravi või olid lõpetanud ravi metotreksaadiga vähemalt kaks nädalat enne uuringuravi manustamist. Patsiendid võtsid jätkuvalt MSPVA-sid ja prednisooni stabiilseid annuseid ($\leq 0,2$ mg/kg/ööpäevas või maksimaalselt 10 mg/ööpäevas). OL LI faasis said kõik patsiendid 24 mg/m² kuni maksimaalselt 40 mg 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 jaotus vanuse ja OL LI faasis saadud adalimumabi annuse järgi

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

Patsiendid, kellel esines 16. ravinädalal laste ACR 30 ravivastus, olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimesasse faasi ning said adalimumabi, kas 24 mg/m² adalimumab kuni maksimaalselt 40 mg või platseebot igal teisel nädalal, järgneva 32 nädala jooksul või kuni haiguse ägenemiseni. Haiguse ägenemise kriteeriumideks määratleti $\geq 30\%$ halvenemine $\geq$ kolmel kuuest pediatrilisest ACRI põhikriteeriumist, ≥ 2 aktiivsest liigesest ja $> 30\%$ -line paranemine mitte rohkem kui ühel kuuest kriteeriumist. 32 nädala möödumisel või haiguse ägenemisel olid patsiendid sobivad liitumaks avatud jätku-uuringuga.

Tabel 26. Laste ACR 30 vastused JIA uuringus

Tabel 20. Laste ACR 30 vastused 511 auringus				
Grupp	MTX		Ilma MTX-ta	
Faas				
OL LI 16 nädalat				
Laste ACR 30 vastus (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektiivsuse tulemused				
Topeltpime 32 nädalat	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Platseebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Platseebo (N = 28)
Haiguse ägenemine 32. nädala lõpuks ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Keskmine aeg haiguse ägenemiseni	> 32 nädalat	20 nädalat	> 32 nädalat	14 nädalat

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

16. nädalal (n = 144) ravivastuse saavutanud patsientidel püsis pediatriline ACR 30/50/70/90 ravivastus kuni kuus aastat avatud jätkufaasis patsientidel, kes said kogu uuringu vältel adalimumabi. Kõik 19 uuritavat, kellest 11 kuulusid ravi algul vanusegruppi 4 kuni 12 aastat ja 8 kuulusid ravi algul vanusegruppi 13 kuni 17 aastat, said ravi 6 aastat või kauem.

Üldiselt olid ravivastused paremad ning väiksemal hulgal patsientidel tekkisid antikehad, kui neid raviti adalimumabi ja MTX kombinatsiooniga võrreldes ainult adalimumab-raviga. Neid tulemusi arvesse võttes soovitatakse adalimumabi kasutada koos MTX-iga ja monoterapiana patsientidel, kellele MTX-i kasutamine ei ole sobiv (vt lõik 4.2).

pJIA II

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

Laste ACR30 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid kogutud andmete alusel vastavalt 93,5% ja 90,0%. Laste ACR50/70/90 ravivastused 12. ja 24. nädalal olid vastavalt 90,3% / 61,3% / 38,7% ja 83,3% / 73,3% / 36,7%. 24. nädalal ravile allunud (laste ACR30) patsientidest (n = 27 patsienti 30-st) säilis ravivastus kuni nädalani 60 OLE faasis patsientidel, kes said adalimumabi kogu aja jooksul. Kokkuvõttes said 20 uuritavat ravi 60 või enama nädala jooksul.

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi annuseid arvestusega 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetud, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon ega liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või hellus) liigese arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine –62,6% (protsentuaalse muutuse mediaanväärtus –88,9%) ja platseeborühmas –11,6% (protsentuaalse muutuse mediaanne väärtus –50,0%). Ägeda artriidiga liigese arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud

adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas, nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

Naastuline psoriaas lastel

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus 114-l vähemalt 4-aastaselt lapsel, kellel oli raske krooniline naastuline psoriaas (defineeritud kui PGA ≥ 4 või BSA (Body Surface Area, kehapindala) haaratus $> 20\%$ või BSA haaratus $> 10\%$, kui lesioonid on väga paksud või PASI ≥ 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) sagedam nende patsientide seas, kes randomiseeriti 0,8 mg/kg adalimumabi rühma, võrreldes nendega, kes randomiseeriti saama 0,4 mg/kg igal teisel nädalal või MTX (metotreksaati).

Tabel 27. Naastuline psoriaas lastel: efektiivsustulemused 16. nädalal

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg igal teisel nädalal N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Puhas/minimaalne ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotreksaat		
^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		
^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa, HS) noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsiooni- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192-l lapsel vanusevahemikus 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõeldukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (Paediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) tulemus > 30 . Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või

immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuringus osalejad said avatud induktatsioonravi annuses, mis põhineb nende algtaseme kehakaalul: 0-nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg ≥ 40 kg kaaluvatel uuringus osalejatel ning 80 mg ja 40 mg < 40 kg kaaluvatel uuringus osalejatel.

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

Tabel 28. Säilitusskeem

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

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 29. CD-uuring lastel, 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 katkestamine²	N = 60	N = 57	
52. nädal	30,0%	29,8%	0,983
Fistulite paranemine³	N = 15	N = 21	
26. nädal	46,7%	38,1%	0,608
52. nädal	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-väärtus võrdluses standardannus *versus* madal annus

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Uuringu induktsioonravi perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtes 3:2 saama topeltpimedat ravi adalimumabiga induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebot 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 muudatust said 16 induktsioonravi saanud ülejäänud patsienti, kes registreerusid induktsioonravi adalimumabiga induktsioonannuse 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0. ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnis kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (Partial Mayo Score, PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$), saama võrdselt adalimumabi topeltpimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringukava muutmist randomiseeriti veel 12 patsienti, kellel oli kliiniline ravivastus PMS-i kohta, 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 ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal

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

Märkus 1. Mõlemad induktsioonrühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).

Märkus 2. Patsiendid, kelle väärtused 8. nädalal puudusid, loeti tulemusnäitajateta patsientideks.

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta paranemist (määratletud kui Mayo endoskoopia alamskoor ≤ 1) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile mittereageerinute hulgas ja kortikosteroidivabal paranemisel olevate uuringus osalejate osakaalu FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas hinnati patsientidel, kes said adalimumabi topeltplimedes 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 ravi saanute remissioon 8. nädalal Ravivastusega PMS-i patsiendid ^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, kellel 52. nädalal puudusid väärtused või kes randomiseeriti saama taasinduktsioon- või säilitusravi, läksid 52. nädalal arvesse kui tulemusnäitajate osas ravile mitte alluvad patsiendid.

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 maksimaalne annus 160 mg 0-nädal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b,c} maksimaalselt 160 mg 0-nädal ja 1. nädal 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 teisel nädalal N = 31
Kliiniline paranemine PUCAI järgi 8. nädala PMS-i ravivastusega patsiendid	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi 8. nädala PMS-i ravivastusega patsiendid	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal Märkus 1. Mõlemad induktsioonrühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Märkus 2. Patsiendid, kelle väärtused 8. nädalal puudusid, loeti tulemusnäitajateta patsientideks. Märkus 3. Patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

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

Elukvaliteet

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

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

Uveiid lastel

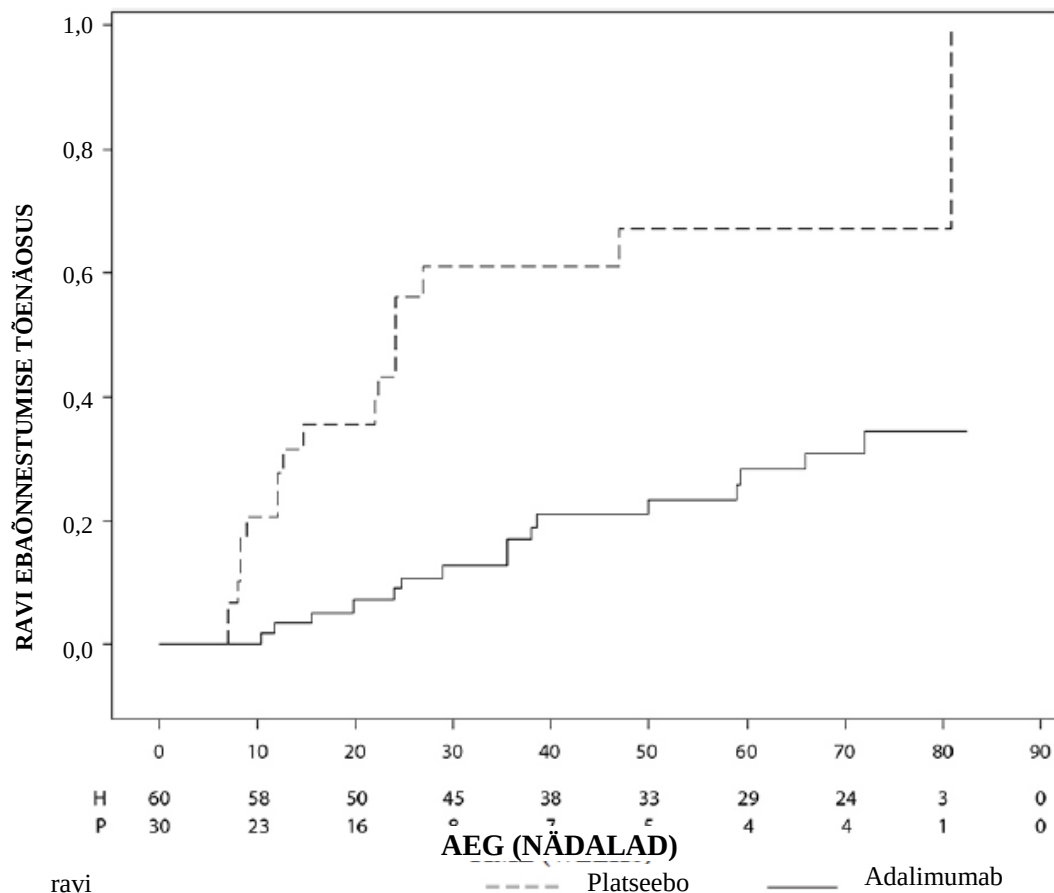
Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

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

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglasel; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolmes võrdlustootega läbiviidud uuringus leiti, et 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 igal teisel nädalal subkutaanse 24 mg/m² (maksimaalselt kuni 40 mg) manustamise järgselt mõõdeti polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) seotud artriidiga 4- kuni 17-aastastel patsientide adalimumabi keskmised minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis (määratuna vahemikus 20.–48. nädal) mis olid ilma samaaegse metotreksaadita adalimumabiga ravi korral $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) ja samaaegse metotreksaadiga ravi korral $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV).

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

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

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

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

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

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

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

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 5,5 µg/ml. Sissejuhatava perioodi jooksul saavutatakse küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml.

Keskmi tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

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

Haavandilise koliidiga patsientidel saavutatakse sissejuhatava perioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml. Keskmi tasakaalukontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 µg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Pärast kehakaalupõhise annuse 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) subkutaanset manustamist igal teisel nädalal haavandilise koliidiga lastel oli keskmine minimaalne adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis 52 nädalal 5,01 ± 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 põhjustas küllastusannus 80 mg adalimumabi 0-nädalal ja seejärel 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, alustades 1. nädalast, keskmise tasakaalukontsentratsiooni umbes 8 kuni 10 µg/ml.

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

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

Ekspositsiooni ja ravivastuse seos lastel

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

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

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

Eritumine

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

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut eeltäidetud süstalt või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 30 päeva. Kui eeltäidetud süstalt või pen-süstlit 30-päevase perioodi jooksul ei kasutata, tuleb see ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis

0,4 ml süstelahust I tüüpi eeltäidetud süstlas fikseeritud 29-suurusega nõela, pikendatud sõrmeäärrikute ja nõelakaitse ning kolvi punnkorgiga (bromobutüülkumm).

Pakendi suurused: 1, 2 või 6 eeltäidetud süstalt, mis on pakendatud PVC-st/PE-st blisterpakendisse, ning 1, 2 või 6 alkoholiga immutatud padjakest.

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,4 ml süstelahust eeltäidetud nõelapõhises süstesüsteemis (automaatsüstal), mis sisaldab I-tüüpi eeltäidetud klaassüstlit koos fikseeritud 29-suurusega nõela ja punnkorgiga (bromobutüülkumm). Pen-süstel on ühekordselt kasutatav käeshoitav mehaaniline süsteseade.

Pakendi suurused: 1, 2 või 6 pen-süstlit, mis on pakendatud PVC-st/PE-st blisterpakendisse, ning 1, 2 või 6 alkoholiga immutatud padjakest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmyris 80 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks üheannuseline 0,8 ml süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

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

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge ja värvitu süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Libmyris kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

On tõestatud, et adalimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab liigeskahjustuse progresseerumist (mõõdetuna röntgenleiu alusel) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Psoriaas

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

Mädane hidradeniit

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

Crohni tõbi

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

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

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

Haavandiline koliit lastel

Libmyris 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

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

Uveiit lastel

Libmyris 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

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

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

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

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

Annustamine

Reumatoidartriit

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

Ravi ajal Libmyris'ga võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAIDs) või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimine haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

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

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, tuleb kaaluda ravi jätkamist.

Psoriaas

Libmyris soovitatav algannus täiskasvanutele on 80 mg subkutaanselt, millele järgneb 40 mg subkutaanselt igal teisel nädalal, alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist. Säilitusannuse manustamiseks on saadaval Libmyris 40 mg süstelahus süstlis ja/või pen-süstlis.

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

Pärast 16. nädalat võib patsientidel, kelle ravivastus Libmyris'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 Libmyris annustamisskeem 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna kahe 80 mg süstena ühel päeval või ühe 80 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval. Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal. Libmyris'ga ravi ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide kasutamist. Libmyris'ga ravi ajal on soovitatav puhastada mädase hidradeniidii koldeid igapäevaselt paikse antiseptilise ainega.

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

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

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

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kelle ravivastus Libmyris'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. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul ravivastust tekkinud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Haavandiline koliit

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

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

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

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

Uveiid

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

Naastuline psoriaas lastel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohni tõbi lastel

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

Tabel 1. Adalimumabi annus Crohni tõvega lastel

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

* Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust.

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

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

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

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

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal), 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

Haavandiline koliit lastel

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

Tabel 2. Adalimumabi annus haavandilise koliidiga lastel

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

* Lapsed, kes saavad Libmyris 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.

Libmyris'il puudub asjakohane kasutus alla 6-aastastel lastel antud näidustusel.

Uveiid lastel

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

Laste uveiidi puhul puudub kogemus ravist adalimumabiga ilma samaaegse metotreksaadita.

Tabel 3. Adalimumabi annus uveiidiga lastel

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

Ravi alustamisel Libmyris'ga 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).

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

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

Manustamisviis

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

Libmyris on saadaval üksnes 40 mg süstlina (eeltäidetud süstal) ja 40 mg pen-süstlina ja 80 mg süstlina. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi seda võimaldavaid adalimumabi sisaldavaid ravimeid.

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 võtavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kopsufunktsiooni kahjustus võib suurendada infektsioonide arenemise riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast Libmyris-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 Libmyris'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 mükokooside, nagu histoplasmoos, koktsidioidmükokoos, blastomükokoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb Libmyris'ga ravi riski ja kasu suhet enne ravi alustamist kaaluda (vt „Teised oportunistlikud infektsioonid“).

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

Tõsised infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

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

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

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

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

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

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

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Libmyris'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 reaktivatsiooni. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb Libmyris'ga ravi katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistide (sealhulgas adalimumab) kasutamist on harvadel juhtudel seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh hulgiskleroosi ja optilise neuuriidi ning perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haiguse, sh Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite ja/või röntgenleiu uue avaldumise või süvenemisega. Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Libmyris kasutamist olemasoleva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda Libmyris'ga ravi

lõpetamist. Intermediaalse uveidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosse intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne Libmyris'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 järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Libmyris manustamine koheselt lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati uuringute kontrollrühmaga osades TNF-antagonisti saavate patsientide hulgas rohkem pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas lümfoomi võrreldes kontrollrühma patsientidega. Siiski oli nende juhtude esinemissagedus harv. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise, kõrge aktiivsusega, põletikulise reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi või leukeemia tekkeks, mis komplitseerib riski hindamist. Praeguste teadmiste juures ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku tekkeriski välistada.

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

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

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumab-ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb nendel patsientidel kaaluda Libmyris-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 Libmyris'ga. Patsientidel, keda ravitakse TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Kliinilises uuringus, milles hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi kasutamist mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, teatati infliksimabiga ravitud patsientidel

kontrollrühma patsientidega võrreldes rohkem pahaloomulisi kasvajaid, peamiselt kopsudes või peas ja kaelas. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste kasvajate tekkeoht on suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

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

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilist aneemiat, juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel Libmyris't kasutavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). LibmyrisTõendatud märkimisväärsede hematoloogiliste kõrvaltoimetega patsientidel tuleb kaaluda Libmyris'ga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimised

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

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

Patsientidele, kes kasutavad Libmyris't, võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine vastsündinutele, kes olid *emakas* eksponeeritud adalimumabile, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi süsti.

Südame paispuudulikkus

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

Autoimmuunprotsessid

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

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite või TNF-antagonistide samaaegne manustamine

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

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

Kirurgia

Kogemus kirurgiliste protseduuride ohutusest adalimumabiga ravitud patsientidel on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta adalimumabi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal Libmyris'ga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja toimida asjakohaselt. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate saavate 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 süvenda 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“.

Abiained

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 manustamisel koos metotreksaadiga tekkis vähem antikehi kui monoteraapia korral. Adalimumab ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad teadlikult kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi Libmyris'ga.

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

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

TNFalfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalset immuunreaktsiooni 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 viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast adalimumabi süsti.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu adalimumab, mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitset infektsiooni ja vähi vastu. Adalimumab on samuti teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktivatsioonist ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

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

Lapsed

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete nimekiri tabelis 4 põhineb kliiniliste uuringute infol ja turuletulekujärgsel kogemusel ning on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kaasatud on kõrgeim sagedus erinevatel näidustustel kasutamise hulgast. Tärn (*) on organsüsteemi klassi tulbas, kui lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüingiit, nasofarüingiit 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 põelonefriit), 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 kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	Sage	Nahavähk, välja arvatud melanoom (sealhulgas basaalarakuline vähk ja lamerakuline vähk), healoomuline kasvaja
	Aeg-ajalt	Lümfoom**, organite soliidtuumorid (sealhulgas rinnanäärmevähk, kopsu kasvaja ja kilpnäärme kasvaja), melanoom**
	Harv	Leukeemia ¹⁾
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ , merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾ , Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Väga sage	Leukopeenia (sealhulgas neutropeenid ja agranulotsütoos), aneemia
	Sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenid
	Aeg-ajalt	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
	Harv	Pantsütopeenid
Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkus, allergiad (sealhulgas hooajaline allergia)
	Aeg-ajalt	Sarkoidoos ¹⁾ , vaskuliit
	Harv	Anafülaksia ¹⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Lipiidide sisalduse suurenemine
	Sage	Hüpokaleemia, kusi happesisalduse suurenemine, ebanormaalne vere naatriumisisaldus, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüpofosfateemia, dehüdratsioon,

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
psühhiaatrilised häired	Sage	Tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus,
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuure kompressioon
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne juhtum ¹⁾ , treemor, neuropaatia
	Harv	Hulgiskleroos, demüeliniseerivad haigused (nt optiline neuriit, Guillain-Barré sündroom) ¹⁾
Silma kahjustused	Sage	Nägemiskahjustus, konjunktiviit, blefariit, silmade turse
	Aeg-ajalt	Diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Kurtus, tinnitus
Südame häired*	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt ¹⁾ , arütmia, südame paispuudulikkus
	Harv	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, õhetus, hematoom
	Aeg-ajalt	Aordianeürism, 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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Harv	Soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	Maksaensüümide suurenenud aktiivsus
	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ja kolelitiaas, maksa steatoos, bilirubiinisisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit, B-hepatiidi reaktivatsioon ¹⁾ , autoimmuunhepatiit ¹⁾
	Teadmata	Maksapuudulikkus ¹⁾
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (sealhulgas eksfoliatiivne lööve)
	Sage	Psoriaasi halvenemine või avaldumine (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ , urtikaaria, verevalumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeetsia ¹⁾ , sügelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, armid
	Harv	Mitmekujuline erüteem ¹⁾ , Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ , angioneurootiline turse ¹⁾ , kutaanne vaskuliit ¹⁾ , lihhenoidne nahalööve ¹⁾
	Teadmata	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine ¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Lihasspasmid (sealhulgas kreatiinfosfokinaasi suurenemine veres)
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus, hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	Süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha erüteem)
	Sage	Valu rinnus, turse, pürektsia ¹⁾
	Aeg-ajalt	Põletik

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

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

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

Mädane hidradeniit

Patsientidel, kellele manustati m'dase hidradeniidi raviks iga nädal adalimumabi, oli ohutusprofiil vastavuses teadaoleva adalimumabi ohutusprofiiliga.

Uveiid

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Täiskasvanute ja laste kesksetes kontrolliga uuringutes tekkisid 12,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioonid (erüteem ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) võrreldes 7,2%-ga patsientidest, kes said platseebot või aktiivset kontrollravimit. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

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

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

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

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

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrolliga osade andmeid andmetega adalimumabi lõppenud avatud jätku-uuringutest mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti ning milles ravi kestus ületab 26 439 patsiendiaastat, on pahaloomuliste kasvaja (v.a lümfoomid või mittemelanoomsed nahavähid) esinemissageduseks ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide esinemissagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ja lümfoomide esinemissagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003. aasta jaanuarist kuni 2010. aasta detsembrini 2010 on pahaloomuliste kasvaja spontaanselt teatatud tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Spontaanselt teatatud mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide esinemissagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4).

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

Autoantikehad

Autoantikehade leidu 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. Kahel patsiendil 3441-st, kes said kõigis reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes adalimumabi, tekkisid esmaselt tekkinud luupuselaadsele sündroomile viitavad kliinilised tunnused. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

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

Adalimumabi kontrolliga III faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, kelle kontrollperiood on vahemikus 4 kuni 52 nädalat. ALATi sisaldus $\geq 3 \times$ ULN suurenes 0,9%-l adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9%-l kontrollravi saavatest patsientidest.

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

Adalimumabi III faasi kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 12...24 nädalat, esines ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 1,8% 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 adalimumab-ravi saanud ja kontrollrühma patsientidel, tekkis ALAT aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,4% adalimumabiga ravitud ja 2,4% kontrollrühma patsientidest.

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

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

Samaaegne ravi asatiopriini/6-merkaptopuriiniga

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline tetada 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

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

Toimemehhanism

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

Adalimumab moduleerib ka bioloogilisi reaktsioone, mida indutseerib või reguleerib TNF, sealhulgas leukotsüüdi migreerumise eest vastutavate adhesioonimolekulide tasemete muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1 IC₅₀ väärtusega 0,1–0,2 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast adalimumab-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. Adalimumab-ravi saanud patsientidel paranesid tavaliselt kroonilise põletiku verenäitajad.

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja mädase hidradeniidiga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNF α taseme märkimisväärselt 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 ühepoolsetl pimedat kahe perioodiga ristuuris.

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

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

RA uuringus II osales 544 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, kes polnud allunud ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga. Igal teisel nädalal manustati 20 mg 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 uuringus III osales 619 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta ja kellel metotreksaadi annuste 12,5...25 mg ravivastus oli olnud ebapiisav või kellel oli talumatus 10 mg metotreksaadi üks kord nädalas manustatava annuse suhtes. Selles uuringus oli kolm gruppi. Esimene sai platseebo süste kord nädalas 52 nädala jooksul. Teine sai 20 mg adalimumabi igal nädalal 52 nädala jooksul. Kolmas grupp sai 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal koos platseebo süstidega 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 uuringus IV hinnati peamiselt ohutust 636 mõõduka kuni raske ägeda reumatoidartriidiga patsiendil vanuses ≥ 18 aastat. Patsiendid võisid olla mitte saanud eelnevat ravi haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või jätkata eelnevalt saadud ravi eeldusel, et ravi oli muutumatult kestnud vähemalt 28 päeva. Need ravivõimalused on metotreksaat, leflunomiid, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin ja/või kullasoolad. Patsiendid randomiseeriti saama 40 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus V uuriti 799 täiskasvanud patsienti, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud ning kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne varajane reumatoidartriit (keskmine haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud 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 adalimumabiga annuses 40 mg/0,8 ml. 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 uuringute I, II ja III esmane tulemusnäitaja ja RA uuringu IV teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 vastuse 24. või 26. nädalal. RA uuringus V oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid ACR 50 vastuse 52. nädalal. RA uuringutes III ja V oli täiendavaks esmaseks tulemusnäitajaks haiguse progresseerumise aeglustumine 52 nädala jooksul (röntgenleiu põhjal). RA uuringus III oli esmane tulemusnäitaja ka muutus elukvaliteedis. RA uuringute VI ja VII esmane tulemusnäitaja oli süstekoha valu vahetult pärast süstet, mõõdetuna 0...10 cm VAS skaalal.

ACR vastus

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

Tabel 5. ACR-i ravivastused platseebokontrolliga uuringutes (protsent patsientidest)

Vastus	RA uuring I ^{a**}		RA uuring II ^{a**}		RA uuring III ^{a**}	
	Platseebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b /MTX ^c n=63	Platseebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Platseebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 kuud	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kuud	–	–	–	–	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 uuring I 24. nädalal, RA uuring II 26. nädalal ja RA uuring III 24. ja 52. nädalal

^b 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

^{**} p < 0,01, adalimumab versus platseebo

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

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

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

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

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoteeraapia ja adalimumabi monoteeraapia korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 6).

Tabel 6. ACR-i ravivastused RA uuringus V (protsent patsientidest)

Vastus	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	P- väärtus _a	P- väärtus _b	P- väärtus ^c
ACR 20						
52. nädal	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nädal	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nädal	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nädal	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						

52. nädal	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nädal	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

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

Radiograafiline vastus

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

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

Tabel 7. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo / MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg üks kord 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 rank analüüsil

^d liigesepilu kitsenemine

RA uuringus V hinnati struktuuraset liigesekahjustust radiograafiliselt ja väljendati muutusena modifitseeritud Sharpi koguskooris (vt tabel 8).

Tabel 8. Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

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

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

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

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

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

Elukvaliteet ja füüsiline funktsioon

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

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

RA uuringus V paranesid 52. nädalal HAQ-puudeindeks ja SF 36 füüsiline komponent adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi korral paremini ($p < 0,001$) võrreldes metotreksaadi monoterapiat ja adalimumabi monoterapiaga, püsid kuni 104. nädalani. Avatud jätku-uuringu lõpetanud 250 patsiendi seas püsis füüsilise funktsiooni paranemine 10 raviaasta jooksul.

Süstekoha valu

VI ja VII RA ristuumingu 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 mediaanselt 84% süstekoha valu vähenemist.

Psoriaas

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

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

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

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

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

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

	Platseebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: puhas/minimaalne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Patsientide protsentuaalne osakaal, kes saavutasid ravivastuse PASI 75, on arvestatud kui kaalutletud keskmine		
^b $p < 0,001$, adalimumab vs. platseebo		

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

	Platseebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 108 n (%)

≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: puhas/minimaalne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab vs. platseebo ^b p < 0,001 adalimumab vs. metotreksaat ^c p < 0,01 adalimumab vs. platseebo ^d p < 0,05 adalimumab vs. metotreksaat			

Psoriaasi uuringus I 28% patsientidest, kes olid PASI 75 tulemustega ja rerandomiseeritud platseebo suhtes 33. nädalal, võrreldes 5%-ga, kes jätkasid ravi adalimumabiga, p < 0,001, kogesid „adekvaatse ravivastuse kadumist“ (PASI tulemus pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat põhjustas <PASI 50 tulemuste võrreldes algtasemega, minimaalselt 6-punktilise PASI tulemuste tõusu võrreldes 33. nädalaga). Kõigist patsientidest, kellel pärast platseebole rerandomiseerimist kadus piisav ravivastus ja kes seejärel kaasati avatud jätku-uuringusse, saavutasid PASI 75 ravivastuse 12 ja 24 nädalat pärast korduva ravi alustamist vastavalt 38% (25/66) ja 55% (36/66).

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

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

Oluline paranemine 16. nädalal algtasemest, võrreldes platseeboga (uuringud I ja II) ja MTX-ga (uuring II) oli näidatud, kasutades DLQI (Dermatology Life Quality Index). Uuringus I olid ka füüsilise ja vaimse komponendi summeeritud tulemuste SF-36 paranemised platseeboga võrreldes märkimisväärsed.

Avatud jätku-uuringus patsientidel, kes suurendasid annust 40 mg-lt üle nädala 40 mg-ni nädalas, sest PASI ravivastus oli alla 50%, 26,4% (92/349) ja 37,8% (132/349) patsientidest saavutasid 12. ja 24. nädalal PASI 75 ravivastuse.

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

Psoriaasi uuringus IV võrreldi adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217-l mõõduka kuni raske küünite 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 adalimumab-ravi veel 26 nädala jooksul.

Küünthe psoriaasi hindamise hulka kuulusid modifitseeritud küünthe psoriaasi raskuse indeks (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünthe psoriaasile (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) ja küünthe psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vt tabel 11). Adalimumabiga näidati ravi efektiivsust küünthe psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral ($BSA \geq 10\%$ [60%-l patsientidest] ning $BSA < 10\%$ ja $\geq 5\%$ [40%-l patsientidest]).

Tabel 11. Psoriaasi uuringu IV efektiivsuse tulemused 16., 26. ja 52. nädalal

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

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

Mädane hidradeniit

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

Uuringus HS-I (PIONEER I) hinnati 307 patsienti 2 raviperioodiga. Perioodis A said patsiendid 0-nädalal platseebo või adalimumabi algannuse 160 mg, 2. nädalal 80 mg ning sealt edasi nädalatel 4...11 igal nädalal 40 mg. Uuringu ajal ei olnud lubatud samaaegne antibiootikumide kasutamine. Pärast 12 nädalat kestnud ravi randomiseeriti B-perioodi ajal patsiendid, kes olid saanud A-perioodi ajal adalimumabi, uuesti ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12. nädalast kuni 35. nädalani). 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 raviperioodiga. A-perioodil said patsiendid platseebot või adalimumabi algannusega 160 mg 0-nädalal ja 80 mg 2. nädalal ja 40 mg igal nädalal alates 4. nädalast kuni 11. nädalani. 19,3% patsientidest jätkas uuringu jooksul ravi suukaudsete antibiootikumidega algtasemel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi randomiseeriti B-perioodi ajal patsiendid, kes olid saanud A-perioodi ajal adalimumabi, uuesti ühte kolmest ravirühmast (adalimumab 40 mg igal nädalal, adalimumab 40 mg igal teisel nädalal või platseebo 12. nädalast kuni 35. nädalani). Patsiendid, kes olid saanud perioodis A platseebot, määrati ka perioodis B saama platseebot.

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

	HS uuring I		HS uuring II	
	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal
Mädase hidradeniidi kliiniline ravivastus (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% nahavalu vähenemine ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*
* p < 0,05, *** p < 0,001, adalimumab versus platseebo				
^a Kõigi juhuslikustatud patsientide hulgas.				
^b Patsientide hulgas, kellel oli HS-iga seotud nahavalu algskoor ≥ 3 numbrilise hindamiskaala 0...10 põhjal; 0 = nahavalu ei ole, 10 = tugevaim kujuteldav nahavalu.				

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

Võrreldes platseeboga saavutati 12. ravinädalal järgmiste näitajate suurem paranemine algtasemest: nahaspetsiifiline tervisega seotud elukvaliteet, mida mõõdeti dermatoloogia elukvaliteedi indeksi põhjal (Dermatology Life Quality Index, DLQI; uuringutes HS-I ja HS-II), patsiendi üldine rahulolu medikamentoose raviga, mida mõõdeti ravimiga ravimisega rahulolu küsimustiku abil (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; uuringutes HS-I ja HS-II), ning füüsiline tervis, mida mõõdeti SF-36 füüsiliste komponentide koondskoori põhjal (uuringus HS-I).

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

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

	Platseebo (ravi katkestamine) N = 73	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N = 70	Adalimumab 40 mg nädalas 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 adalimumabi 40 mg igal nädalal.			

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

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

Patsientidel, kelle adalimumab-ravi katkestati 12. nädalal uuringutes HS-I ja HS-II, taastus HiSCR määr 12 nädalat pärast adalimumabi 40 mg annuse uuesti kasutusele võtmist nädalas tasemetele, mis olid sarnased enne uuringu katkestamist täheldatud tasemetega (56,0%).

Crohni tõbi

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1 500-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (Crohn's Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltblindides platseebokontrolliga uuringutes. Samaaegne aminosalitsülaatide, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivate ainete stabiilsete annuste kasutamine oli lubatud ja 80% patsientidest jätkas vähemalt ühe sellise ravimi võtmist.

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

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

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

Tabel 14. Kliinilise paranemise ja ravivastuse saavutamine (protsent patsientidest)

	CD uuring I: Infliksimabi mittekasutanud patsiendid			CD uuring II: Infliksimabi varem kasutanud patsiendid	
	Platseebo N = 74	Adalimumab 80/4 0 mg N = 75	Adalimumab 160/8 0 mg N = 76	Platseebo N = 166	Adalimumab 160/8 0 mg N = 159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline vastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kõik p-väärtused on paariviisilised proportsioonide võrdlused adalimumab versus platseebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD uuringus III esines 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmase analüüsiga. Kliinilise ravivastusega osalejatest 48%-le oli varem manustatud teisi TNF-antagoniste 4. nädalal. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 15. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

Haigustega seotud hospitaliseerimised ja operatsioonid vähenesid 56. nädalal adalimumabiga võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt.

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

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

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

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

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

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

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

Elukvaliteet

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

Haavandiline koliit

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

UC uuringus randomiseeriti 390 TNF-i antagonisti varem mitte saanud patsienti saama kas platseebot 0- ja 2. nädalal, 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal või 80 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgnes 40 mg 2. nädalal. Pärast 2. nädalat said mõlema adalimumabi grupi patsiendid 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal. Kliinilist paranemist (defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskooriga > 1) hinnati 8. nädalal.

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

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

Uuringus UC-II osalenute üldtulemused on toodud tabelis 16.

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

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

Kliiniline paranemine: Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskooriga > 1 ;

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

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

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

^a Nendest, kes saavad kortikosteroide ravi alguses

Nendest patsientidest, kellel tekkis ravivastus 8. nädalal, saavutati ravivastus 47%-l patsientidest, remissioon 29%-l patsientidest, limaskesta paranemine 41%-l patsientidest ja 52. nädalal oli 20%-l patsientidest steroidivaba remissioon ≥ 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). Pärast 3-aastast adalimumab-ravi oli 75%-line (301/402) kliiniline paranemine vastavalt Mayo osalisele skoorile.

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. Adalimumabi ravirühmas oli kõikide põhjuste tõttu hospitaliseerimiste arv 0,18 patsiendiaasta kohta vs. 0,26 patsiendiaasta kohta platseeborühmas ja vastavad UC-ga seotud hospitaliseerimiste arvud olid 0,12 patsiendiaasta kohta vs. 0,22 patsiendiaasta kohta.

Elukvaliteet

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

Uveit

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

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

Tabel 17. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

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

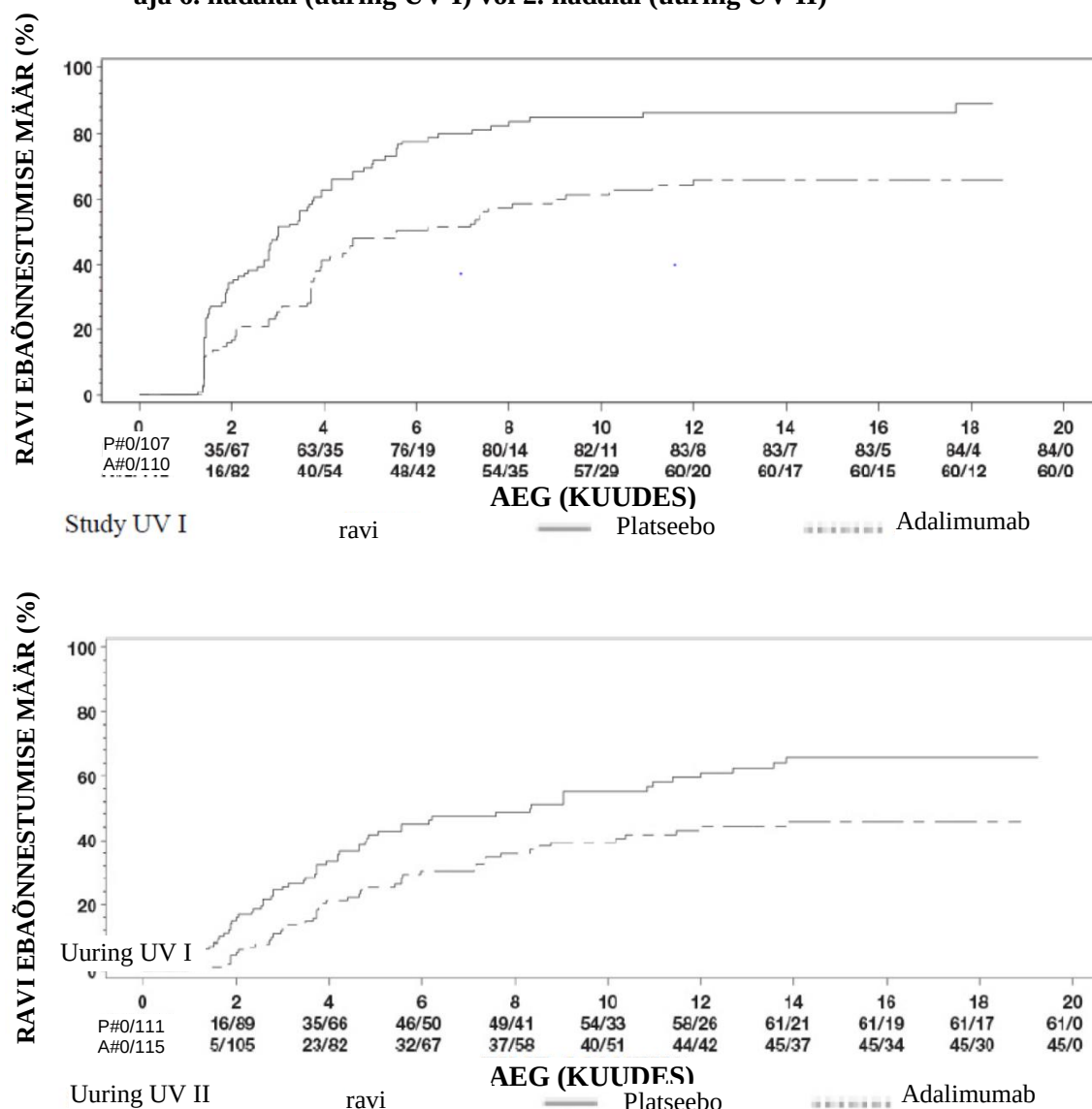
Märkus: Ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

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

^b 2-poolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist.

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

Joonis 1. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja 6. nädalal (uuring UV I) või 2. nädalal (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 mittediabeetiline (nt kõrvaltoimed või komplikatsioonid sekundaarselt diabeetilisele retinopaatile, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 364-st patsiendist 269 hinnatavat patsienti (74%) läbisid 78-nädalase avatud adalimumabiga ravi. Jälgimisandmete alusel olid 216 patsienti (80,3%) haiguse latentsses faasis (puudusid aktiivsed põletikukolded, eeskambri rakuaste $\leq 0,5+$, klaaskeha hägususe aste $\leq 0,5+$) kaasneva steroidiravusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas ning 178 patsienti (66,2%) olid haiguse latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korrigeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,6% silmades 78. nädalal. Andmed pärast 78. nädalat olid üldjuhul nende tulemustega kooskõlas, kuid pärast seda aega vähenes kaasatud subjektide arv. Patsientidest, kes lahkusid uuringust, tegi 18% seda kõrvaltoimete tõttu ning 8% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

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

Immunogeensus

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

Lapsed

Mädane hidradeniit (Hidradenitis suppurativa, HS) noorukitel

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

Crohni tõbi lastel

Adalimumabi uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis oli kavandatud selleks, et hinnata induktsioon- ja säilitusravi ohutust ja efektiivsust kehamassist sõltuvates annustes (< 40 kg või ≥ 40 kg) 192-l lapsel vanusevahemikus 6 kuni 17 (kaasa arvatud) aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske Crohni tõbi (CD), mis on määratud kui laste Crohni tõve aktiivsuse indeksi (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* – PCDAI) tulemus > 30 . Uuritavad pidid olema mitte allunud Crohni tõve konventsionaalsele ravile (sh kortikosteroid ja/või immunomodulaator). Uuritavad võisid olla ka eelnevalt kaotanud ravivastuse või kes ei talunud infliksimabi.

Kõik uuringus osalejad said avatud induktsioonravi annuses, mis põhineb nende algtaseme kehakaalul: 0-nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg ≥ 40 kg kaaluvatel uuringus osalejatel ning 80 mg ja 40 mg < 40 kg kaaluvatel uuringus osalejatel.

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

Tabel 18. Säilitusskeem

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

Efektiivsuse tulemused

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

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

Tabel 19. CD uuring lastel – 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 20. Laste CD-uuring- kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamine ja fistulite paranemine

	Standardannus 40/20 mg igal teisel nädalal	Madal annus 20/10 mg igal teisel nädalal	p- väärtus¹
Kortikosteroidide katkestamine	N = 33	N = 38	
26. nädal	84,8%	65,8%	0,066
52. nädal	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulaatorite katkestamine²	N = 60	N = 57	
52. nädal	30,0%	29,8%	0,983
Fistulite paranemine³	N = 15	N = 21	
26. nädal	46,7%	38,1%	0,608
52. nädal	40,0%	23,8%	0,303
¹ p-väärtus võrdluses standardannus versus madal annus			
² Immunosupressantravi võib katkestada ainult 26. nädalal või hiljem uuringu läbiviija äranägemisel kui uuritav vastab kliinilise ravivastuse kriteeriumitele			
³ Määratud kui kõigi fistulite sulgumine, mis ravi alguses lekkisid, vähemalt kahel järjestikusel ravi alguse järgsel visiidil			

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

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

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

Haavandiline koliit lastel

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

Uuringu induktsioonravi perioodil randomiseeriti 77 patsienti suhtes 3:2 saama topeltipimedat ravi adalimumabiga induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal; või induktsioonannusega 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 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 muudatust said 16 induktsioonravi saanud ülejäänud patsienti, kes registreerusid induktsioonravi adalimumabiga induktsioonannuse 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0. ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal.

8. nädalal randomiseeriti 62 patsienti, kellel ilmnas kliiniline ravivastus vastavalt Mayo osalisele skoorile (Partial Mayo Score, PMS; määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$), saama võrdselt adalimumabi topeltipimedat säilitusravi annuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal, või säilitusannuses 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal. Enne uuringukava muutmist randomiseeriti veel 12 patsienti, kellel oli kliiniline ravivastus PMS-i kohta, saama platseebo, kuid neid ei kaasatud efektiivsuse kinnitavas 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 topeltipimedate induktsioonirühmade patsientide puhul on toodud tabelis 21.

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

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

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

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

Märkus 1. Mõlemad induktsioonrühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg).

Märkus 2. Patsiendid, kelle väärtused 8. nädalal puudusid, loeti tulemusnäitajateta patsientideks.

52. nädalal kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist ravivastust FMS-i järgi (määratletud kui vähenemine algväärtusest ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, limaskesta paranemist (määratletud kui Mayo endoskoopia alamskoor ≤ 1) 8. nädala ravile reageerinute hulgas, kliinilist paranemist FMS-i järgi 8. nädala ravile

mittereageerinute hulgas ja kortikosteroidivabal paranemisel olevate uuringus osalejate osakaalu FMS-i järgi 8. nädala ravile reageerinute hulgas hinnati patsientidel, kes said adalimumabi topeltpimes rühmas maksimaalselt 40 mg ööpäevas igal teisel nädalal (0,6 mg/kg) ja maksimaalselt 40 mg igal nädalal (0,6 mg/kg) säilitusannuses (tabel 22).

Tabel 22. 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 reageerimisel 8. nädalal	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Kliiniline ravivastus PMS-ravile reageerimisel 8. nädalal	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Limaskestas paranemine PMS-ravile reageerimisel 8. nädalal	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Kliiniline paranemine PMS-ravile mittereageerimisel 8. nädalal	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikosteroidideta ravi saanute remissioon 8. nädalal Ravivastusega PMS-i patsiendid ^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 kortikosteroidide Märkus: Patsiendid, kellel 52. nädalal puudusid väärtused või kes randomiseeriti saama taasinduktsioon- või säilitusravi, läksid 52. nädalal arvesse kui tulemusnäitajate osas ravile mitte alluvad patsiendid.		

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 23).

Tabel 23. Uurimuslike tulemusnäitajate tulemused PUCAI järgi

	8. nädal	
	Adalimumab^a Maksimaalselt 160 mg 0-nädal / platseebo 1. nädalal N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimaalselt 160 mg iga 1 nädalal 0-nädal ja 1. nädal 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 8. nädala PMS-i ravivastusega patsiendid	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliiniline ravivastus PUCAI järgi 8. nädala PMS-i ravivastusega patsiendid	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0-nädalal, platseebo 1. nädalal ja 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^c Välja arvatud avatud induktsiooniannus. Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimaalselt 160 mg) 0- ja 1. nädalal ning 1,2 mg/kg (maksimaalselt 80 mg) 2. nädalal ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg) igal nädalal Märkus 1. Mõlemad induktsioonrühmad said 4. ja 6. nädalal 0,6 mg/kg (maksimaalselt 40 mg). Märkus 2. Patsiendid, kelle väärtused 8. nädalal puudusid, loeti tulemusnäitajateta patsientideks. Märkus 3. Patsiendid, kelle väärtused olid 52. nädalal puuduvad või kes randomiseeriti taasinduktsiooni või säilitusravi saama, loeti 52. nädala tulemusnäitajate suhtes ravile mittereageerinuks.		

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

Elukvaliteet

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

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

Uveiid lastel

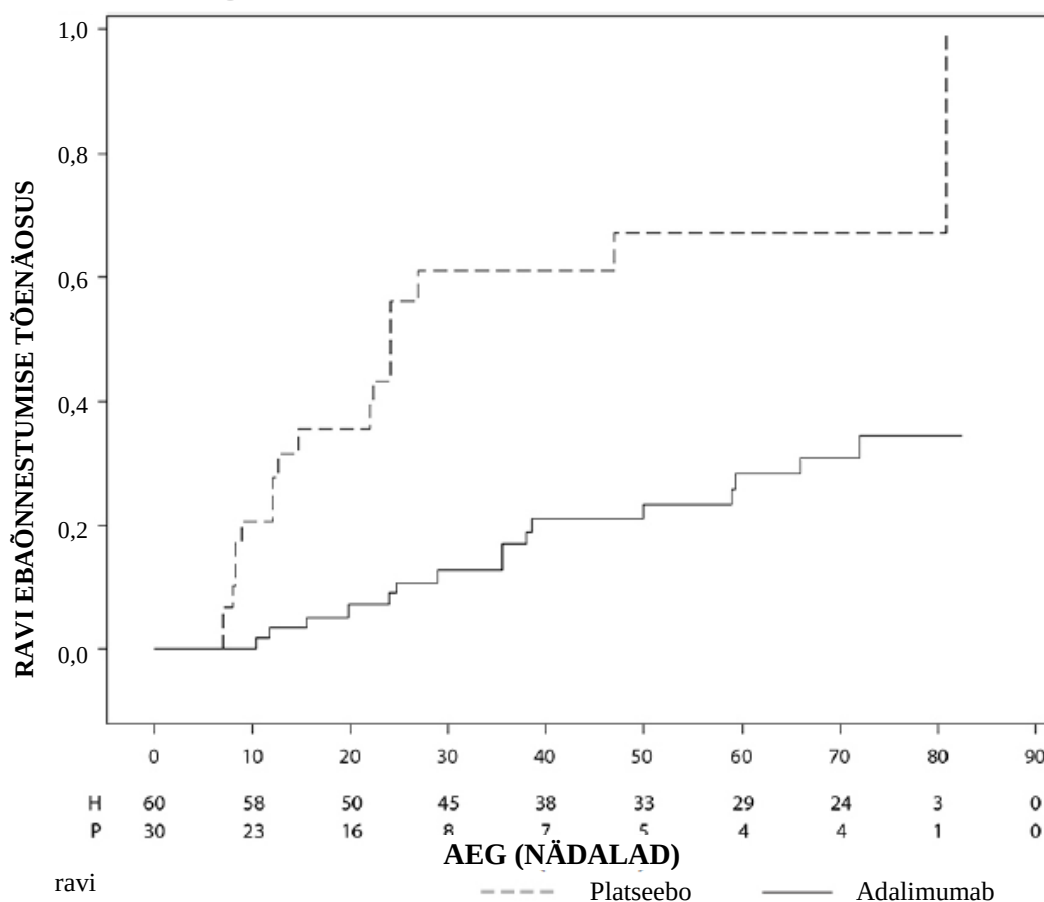
Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimendatud kontrolliga uuringus 90 aktiivse JIA-ga seotud mitteinfektsioosse anterioorse uveiidiga lapsel vanuses 2 kuni < 18 aastat, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt 12 nädalat kestnud metotreksaadiga ravile. Patsientidele manustati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

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

Kliiniline ravivastus

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

Joonis 2. Kaplan-Meieri kõverad, mis võtavad kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja laste uveiidis



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast ühekordse 40 mg annuse subkutaanset manustamist olid adalimumabi imendumine ja jaotumine aeglased; maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus ligikaudu 5 päeva pärast manustamist. Kolmes võrdlustootega läbiviidud uuringus leiti, et 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

(maksimaalselt 40 mg), oli keskmine adalimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ($\pm$ SD) 52. nädalal $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/ml}$.

Uveiidiga täiskasvanud patsientidel põhjustas küllastusannus 80 mg adalimumabi 0-nädalal ja seejärel 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal, alustades 1. nädalast, keskmise tasakaalukontsentratsiooni umbes 8 kuni $10 \mu\text{g/ml}$.

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).

Süsteemse saadavuse ja ravivastuse seos lastel

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

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

Eritumine

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

Maksa- või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 30 päeva. Süstel tuleb hävitada, kui seda 30-päevase perioodi jooksul ei kasutata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml süstelahust I tüüpi süstlis fikseeritud 29-suurusega nõela, pikendatud sõrmeäärivate ja nõelakaitse ning kolvi punnkorgiga (bromobutüülkumm).

Pakendi suurused: 1 süstel, mis on pakitud PVC-st/PE-st blisterpakendisse, ning 1 alkoholiga immutatud padjake.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1590/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksamaa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

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 Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

1 süstel
1 alkoholipadjake
2 süstlit
2 alkoholipadjakest
6 süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Libmyris 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis
adalimumab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.

40 mg/0,4 ml

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Libmyris 40 mg süst
adalimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

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**PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

1 pen-süstel
1 alkoholipadjake
2 pen-süstlit
2 alkoholipadjakest
6 pen-süstlit
6 alkoholipadjakest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Libmyris 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.

40 mg/0,4 ml

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTLI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Libmyris 40 mg süst
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**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Libmyris 80 mg süstelahus süstlis
adalimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 80 mg adalimumabi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel
1 alkoholipadjake

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Alternatiivse säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1590/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Libmyris 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmyris 80 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Säilitusalase teabe saamiseks lugege infolehte.

80 mg/0,8 ml

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Libmyris 80 mg süst
adalimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutuslast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Libmyris-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti kaasas ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Libmyris viimast süsti**.
- 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 Libmyris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist
3. Kuidas Libmyris't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Libmyris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Libmyris ja milleks seda kasutatakse

Libmyris sisaldab toimeainet adalimumabi.

Libmyris't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- naastuline psoriaas;
- mädane hidradeniit;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit;
- mitteinfektsioosne uveiid (soonkestapõletik).

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

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

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile Libmyris.

Libmyris't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Libmyris võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Libmyris't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

Arst otsustab, kas Libmyris't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

Entesiidiga seotud artriit

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

Libmyris't kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Libmyris't kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis on tavaliselt seostatud psoriaasiga.

Libmyris't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Libmyris võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja
- raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane hidradeniit

Mädane hidradeniit (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks täiskasvanutel, ja
- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks 12 kuni 17 aasta vanustel.

Libmyris toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Libmyris'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). Libmyris toimel põletik väheneb.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist

Libmyris't ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Libmyris kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

- Kui teie esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Libmyris kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Libmyris-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
 - tõsine vereinfektsioon (sepsis)Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Libmyris kasutamise.
- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Libmyris-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Libmyris'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Libmyris't kasutage.
 - Kuna adalimumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib arst teid enne ravi alustamist Libmyrisga tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos sobivate skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.

- Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
- Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Libmyris't. Teie arst võib soovitada Libmyris'ga ravimise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

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

Vaktsineerimised

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

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Libmyris'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. 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 Libmyris't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdigaga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Libmyris't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvaja tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Libmyris'ga.
 - Adalimumabi kasutataval patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: kui võimalik, peavad lapsed enne Libmyris kasutamist olema õigeaegselt vaktsineeritud.

Muud ravimid ja Libmyris

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

Libmyris't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra,
- abatsetsept.

Libmyris't võib võtta koos järgmiste ravimitega:

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

Kui teil on küsimusi, konsulteerige palun oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Libmyris viimast Libmyrismanustamist.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Libmyris'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.

- Libmyris't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Libmyris't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaksineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teie rasedusaegsest Libmyrisravist Libmyris'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Libmyris mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Libmyris manustamist võib tekkida pööratustunne ja nägemishäireid.

Libmyris sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Libmyris't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Libmyris soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst määrata teile veel ühe Libmyris annuse tugevuse.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkub ravi metotreksaadiga Libmyris kasutamise ajal. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Libmyris't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Libmyris ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Libmyris't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

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

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

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Mädane hidradeniit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Libmyris'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

	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.	
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuste sagedust kuni 20 mg-ni nädalas.*

* Libmyris on saadaval üksnes 40 mg eeltäidetud süstlana, 40 mg pen-süstlana ja 80 mg eeltäidetud süstlana. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Libmyris-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Libmyris't võib manustada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Libmyris't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

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

Üksikasjalikud juhised Libmyris süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Libmyris't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Libmyris't kasutada

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

Kui te lõpetate Libmyris kasutamise

Otsus Libmyris'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Libmyris kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

- infektsiooninähud, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel
- nõrkus või väsimus
- köha

- „sipelgate jooksmise tunne“
- tuimus
- kahelinägemine
- käte või jalgade nõrkus
- külm või lahtine haavand, mis ei parane
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- meeleolu muutused (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
- nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne)
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni)
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedehäired, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus

- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud histamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine
- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetud)
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud)
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
- silmainfektsioonid
- bakteriaalsed infektsioonid
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
- vähk
- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (väriseamine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmislangus, sumu kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris)
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetud)
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine histamine
- armid
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
- unehäired
- impotentsus

- põletikud

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi)
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
- hulgiskleroos
- närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- soolemulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- B-hepatiidi reaktivatsioon
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetuse);
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

- valgeliblede väike sisaldus veres
- punaliblede väike sisaldus veres
- lipiidide sisalduse suurenemine veres
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres
- vereliistakute madal sisaldus veres
- kusihaappe sisalduse suurenemine veres
- ebanormaalne naatriumi sisaldus veres
- kaltsiumi madal sisaldus veres
- fosfaatide madal sisaldus veres
- kõrge veresuhkru sisaldus
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres
- autoantikehad veres
- kaaliumi madal sisaldus veres

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

- bilirubiinisalduse tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Libmyris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Libmyris süstlit säilitada temperatuuril 20 °C kuni 25 °C maksimaalselt 30 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse temperatuuril 20 °C kuni 25 °C, **tuleb see ära kasutada 30 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 hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud või selles esineb helbeid või sadet.

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 Libmyris sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Kuidas Libmyris välja näeb ja pakendi sisu

Libmyris 40 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega on steriilne lahus, mis sisaldab 40 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,4 ml lahuses.

Libmyris süstel on klaasist süstal, mis sisaldab adalimumabi lahust.

Igas pakendis on 1, 2 või 6 süstlit, mis on pakendatud blisterpakendisse, ning 1, 2 või 6 alkoholiga immutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Libmyris võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen-süstlina.

Müügiloa hoidja

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

Tootjad

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Saksamaa

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Infolehte on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

.

7. Kasutusjuhend

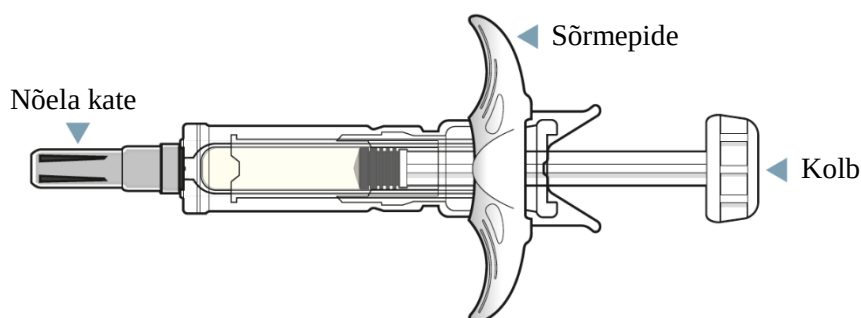
KASUTUSJUHEND

Libmyris (adalimumab) süstel

40 mg/0,4 ml süstelahus subkutaanseks kasutamiseks

Enne Libmyris ühekordselt kasutatava süstli kasutamist lugege hoolikalt käesolevat kasutusjuhendit

Libmyris süstel



Oluline teave, mida peate teadma enne Libmyris ühekordselt kasutatava eeltäidetud süstlaga süstimist

Oluline teave

- Ainult subkutaanseks süstimiseks
- **Ärge** kasutage süstlit ja helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui:
 - vedelik on hägune, ebahühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi;
 - kõlblikkusaeg on möödunud;
 - vedelik on olnud külmunud (isegi kui see on üles sulanud) või jäetud otsese päikesevalguse kätte;
 - süstel on maha kukkunud või vigastada saanud.
- Hoidke nõelakatet peal kuni kohe enne süstimist. Hoidke Libmyris lastele kättesaamatus kohas.
- Libmyris ühekordselt kasutatava eeltäidetud süstla säilitamise kohta vt pakendi infolehe lõik 5.

Enne süstimist

Teie tervishoiutöötaja peab näitama teile, kuidas kasutada Libmyris ühekordselt kasutatavat süstlit enne selle esmakordset kasutamist.

Praeguse adalimumabi süstli kasutamine:

Isegi kui olete varem kasutanud teisi adalimumabi süstleid, mis on turul saadaval, lugege need juhised enne süstimist täielikult läbi, et saaksite aru, kuidas seadet õigesti kasutada.

Kas teil on küsimusi Libmyris süstli kasutamise kohta?

Küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

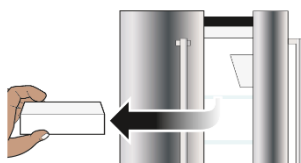
Ettevalmistus Libmyris süstliga süstimiseks

SAMM 1. Võtke süstal külmkapist välja ja soojendage 15...30 minutit temperatuurini 20 °C kuni 25 °C

1.1 Võtke Libmyris külmkapist välja (vt joonis A).

1.2 Jätke Libmyris süstel enne süstimist 15...30 minutiks temperatuurile 20 °C...25 °C (vt joonis B).

- **Ärge** eemaldage halli nõelakatet enne, kui Libmyris saavutab temperatuuri 20 °C kuni 25 °C.
- **Ärge** soojendage Libmyris't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on külmunud (isegi kui on sulanud)



Joonis A



Joonis B

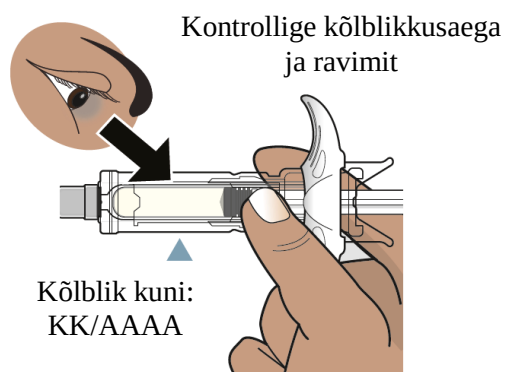
SAMM 2. Kontrollige kõlblikkusaega ja ravimit (vedelik)

2.1 Kontrollige süstli etiketil olevat kõlblikkusaega (vt joonist C).

- **Ärge** kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg („Kõlblik kuni:“) on möödunud.

2.2 Kontrollige vedelikku süstlas veendumaks, et see on selge ja värvitu (joonis C).

- **Ärge** kasutage süstalt ja helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi.



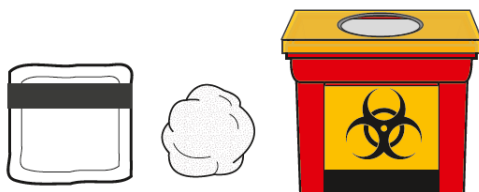
Joonis C

SAMM 3. Koguge tarvikud ja peske käed

3.1 Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed:(vt joonis D):

- 1 ühekordselt kasutatav süstel ja alkoholiga immutatud padjake.
- 1 vatitampoon või marlipadjake (ei kuulu komplekti).
- Torkamiskindel teravate esemete kõrvaldamise konteiner (ei kuulu komplekti). Vt 9. etappi.

Alkoholiga
immutatud
padjake



Joonis D

3.2 Peske ja kuivatage käed (vt joonis E).



Joonis E

Libmyris eeltäidetud süstlaga süstimine

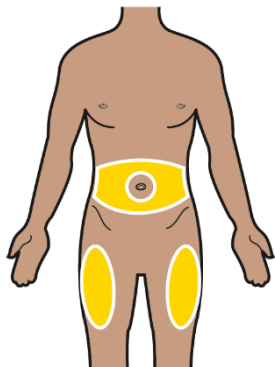
SAMM 4. Valige ja puhastage süstekoht

4.1 Valige süstekoht (vt joonis F):

- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast.
- See erineb teie viimasest süstekohast (on vähemalt 3 cm kaugusel viimasest süstekohast).

4.2 Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega (vt joonis G).

- Ärge süstige läbi riiete.
- Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi.



Joonis F



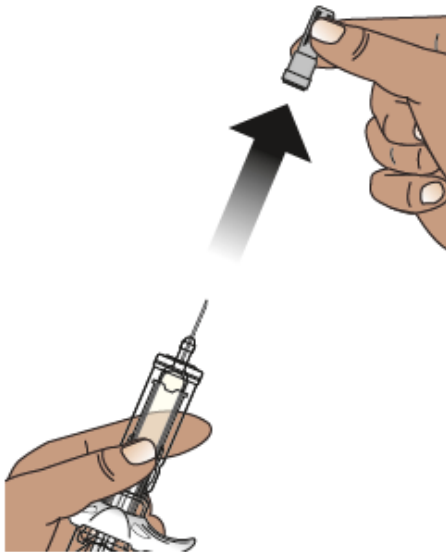
Joonis G

SAMM 5. Eemaldage nõela kate

5.1 Hoidke süstilt ühes käes (vt joonis H).

5.2 Teise käega tõmmake otsesuunas ära nõelakate (vt joonis H).

- Visake nõelakate minema.
- Ärge seda tagasi pange.
- Ärge puudutage nõela sõrmedega ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- Hoidke süstilt nii, et nõel on suunaga ülespoole. Võite näha eeltäidetud süstla õhumulle.
- Suruge aeglaselt kolbi, et õhk nõela kaudu väljutada.
- Võite näha vedelikutilka nõela otsas. See on normaalne.



Joonis H

SAMM 6. Haarake süstlist ja pigistage nahka

6.1 Hoidke süstlit ühe käe pöidla ja nimetissõrmede vahel nagu pliiatsit (vt joonis I). Ärge tõmmake kolbi kunagi tagasi.

6.2 Pigistage (näpistage) teise käega õrnalt puhastatud nahapiirkonda süstekohal (kõhul või reiepiirkonnas) (vt joonis J). Hoidke nahka kindlalt.



Joonis I



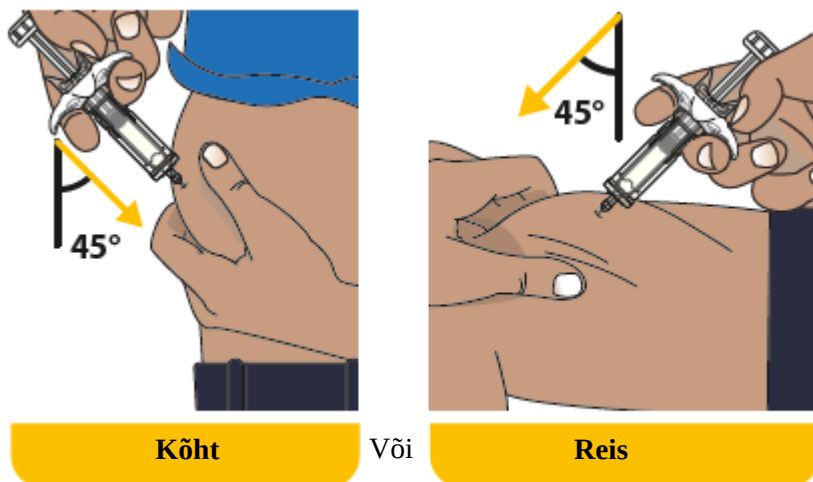
Joonis J

SAMM 7. Süstige ravim

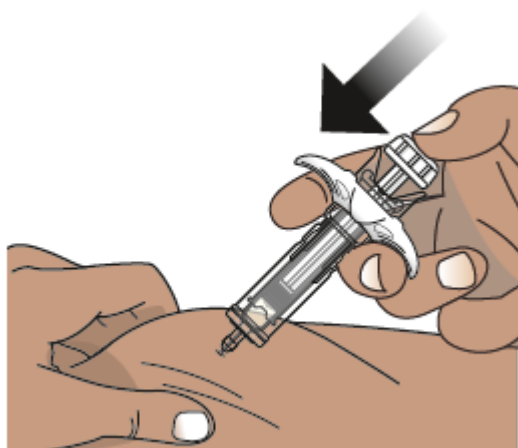
7.1 Sisestage nõel kokkupigistatud nahka 45-kraadise nurga all, tehes kiire, nooleviset meenutava liigutuse (vt joonis K).

- Pärast nõela sisestamist vabastage nahk.

7.2 Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi (vt joonis L).



Joonis K



Joonis L

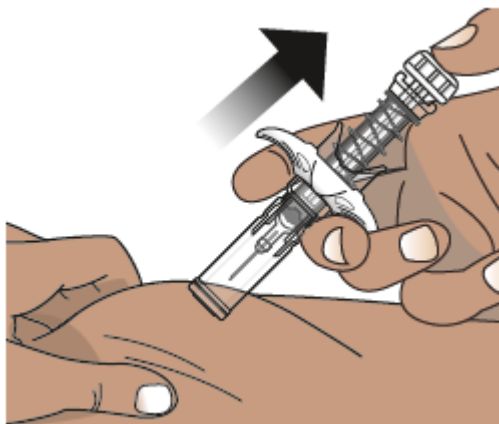
SAMM 8. Laske eeltäidetud süstlal nõel nahast välja tõmmata

8.1 Tõstke sõrm aeglaselt kolvilt üles. Kolb liigub teie sõrmega üles ja tõmbab nõela süstekohast kaasa, viies selle nõelakaitse sisse (vt joonis M).

- Nõela ei tõmmata tagasi enne, kui kogu vedelik on süstitud. Rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega kui arvate, et te ei ole süstinud täis annust.
- Pärast nõela tagasitõmbamist on normaalne näha vedru kolvivarda ümber.

8.2 Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- **Ärge** hõõruge.
- Vähene veritsus süstekohas on normaalne.



Joonis M

Libmyris süstli kõrvaldamine

SAMM 9. Visake kasutatud süstal teravate jäätmete konteinerisse

9.1 Pange kasutatud nõelad, süstlid ja teravad esemed kohe pärast kasutamist teravate jäätmete konteinerisse (vt joonis N).

- **Ärge** visake lahtisi nõelu ega süstleid olmejäätmete hulka

9.2 Nõelakatte, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.



Joonis N

Lisateave kõrvaldamise kohta

- Kui teil ei ole teravate jäätmete konteinerit, võite kasutada majapidamismahutit, mis on

- valmistatud vastupidavast plastist;
- neid saab sulgeda tihedalt sobiva torkekindla kaanega, ilma et teravad esemed võiksid välja tulla;
- kasutamise ajal püsti ja stabiilne;
- lekkekindel, ja
- õigesti sildistatud, et hoiatada ohtlikest jäätmetest konteineri sees.

Kui teravate jäätmete jäätmemahuti on peaaegu täis, peate järgima kohalikke juhiseid, kuidas jäätmete kõrvaldamisel õigesti toimida.

Ärge visake kasutatud teravate jäätmete konteinerit olmejäätmete hulka. **Ärge** võtke kasutatud teravate jäätmete konteinerit uuesti ringlusse.

Küsimuste korral pöörduge abi saamiseks oma tervishoiuteenuse osutaja poole.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutuslast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Libmyris-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** kaasas **ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Libmyris viimast süsti**.
- 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 Libmyris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist
3. Kuidas Libmyris't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Libmyris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Libmyris ja milleks seda kasutatakse

Libmyris sisaldab toimeainet adalimumab

Libmyris't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit;
- entesiidiga seotud artriit;
- anküloseeriv spondüliit;
- radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit;
- psoriaatiline artriit;
- naastuline psoriaas;
- mädane hidradeniit;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit;
- mitteinfektsioosne uveiid (soonkestapõletik).

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

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

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui te ei allu piisvalt ravile nendele ravimitega, määratakse teile Libmyris.

Libmyris't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Libmyris võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Libmyris't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidel alates 2 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

Arst otsustab, kas Libmyris't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

Entesiidiga seotud artriit

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

Libmyris't kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks patsientidel alates 6 aasta vanusest. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Libmyris't kasutatakse raske anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, mis on tavaliselt seostatud psoriaasiga.

Libmyris't kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Libmyris võib aeglustada haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja
- raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel paikne ravi ja valgusravid ei ole andnud piisavaid tulemusi või kellele selline ravi ei sobi

Mädane hidradeniit

Mädane hidradeniit (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekeed (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.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks täiskasvanutel, ja
- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks 12 kuni 17 aasta vanustel.

Libmyris toimel võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Libmyris'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). Libmyris toimel põletik väheneb.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, määratakse teile Libmyris.

2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist

Libmyris't ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Libmyris kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

- Kui teie esineb infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne Libmyris kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- Libmyris-ravi ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teil on probleeme kopsudega. Need infektsioonid võivad olla tõsised ja nendeks on:
 - tuberkuloos
 - infektsioonid, mis on põhjustatud viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt
 - tõsine vereinfektsioon (sepsis)Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Libmyris kasutamise.
- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- Kui olete vanem kui 65-aastane, võib teil Libmyris-ravi ajal olla suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi Libmyris'ga, peate koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsiooninähtudele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on arsti teavitada sellest, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Kui teil on aktiivne tuberkuloos, siis ärge Libmyris't kasutage.
 - Kuna adalimumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, kontrollib arst teid enne ravi alustamist Libmyrisga tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos sobivate skriiningtestidega (nt röntgenülesvõtte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna **patsiendi teabekaardile**.

- Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi.
- Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (näiteks köha, mis ei taandu, kaalulangus, energiapuudus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Libmyris't. Teie arst võib soovitada Libmyris'ga ravimise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

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

Vaktsineerimised

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

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Libmyris'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. 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 Libmyris't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdigaga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Libmyris't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvaja tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Libmyris'ga.
 - Adalimumabi kasutavatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaktsineerimised: kui võimalik, peavad lapsed enne Libmyris kasutamist olema õigeaegselt vaktsineeritud.

Muud ravimid ja Libmyris

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

Libmyris't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra,
- abatsept.

Libmyris't võib võtta koos järgmiste ravimitega:

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

Kui teil on küsimusi, konsulteerige palun oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Libmyris viimast manustamist.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsate rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Libmyris'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.

- Libmyris't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Libmyris't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaktsineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teie rasedusaegsest ravist Libmyris'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Libmyris mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Libmyris manustamist võib tekkida pööratustunne ja nägemishäireid.

Libmyris sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Libmyris't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Libmyris soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst määrata teile veel ühe Libmyris annuse tugevuse.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkub ravi metotreksaadiga Libmyris kasutamise ajal. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Libmyris't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Libmyris-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Libmyris't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

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

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

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid vanuses 4 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 40 mg, millele järgneb 40 mg üks nädal hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Ei rakendata

Mädane hidradeniit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Libmyris'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (neli 40 mg	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

	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.	
Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Algannus on 40 mg, millele järgneb 20 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annuste sagedust kuni 20 mg-ni nädalas.*

* Libmyris on saadaval üksnes 40 mg eeltäidetud süstlana, 40 mg pen-süstlana ja 80 mg eeltäidetud süstlana. Seega ei ole võimalik Libmyris't manustada patsientidele, kes vajavad vähem kui 40 mg täisannust.

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 160 mg (neli 40 mg süstet ühel päeval või kaks 40 mg süstet päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kaks 40 mg süstet ühel päeval) kaks nädalat hiljem. Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (kaks 40 mg süstet ühel päeval) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Libmyris-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Libmyris't võib manustada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Libmyris't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

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

Üksikasjalikud juhised Libmyris süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Libmyris't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Libmyris't manustada

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

Kui te lõpetate Libmyris kasutamise

Otsus Libmyris'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Libmyris kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

- infektsiooninähud, nagu palavik, iiveldus, haavad, hambaprobleemid, põletustunne urineerimisel
- nõrkus või väsimus
- köha

- „sipelgate jooksmise tunne“
- tuimus
- kahelinägemine
- käte või jalgade nõrkus
- kühm või lahtine haavand, mis ei parane
- verepildi muutustega seotud nähud ja sümptomid, nagu püsiv palavik, verevalumite teke, verejooks, kahvatus

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- meeleolu muutused (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
- nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertiigo (pearinglus- või pöörlemistunne);
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni)
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedeärritus, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus

- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud histamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine
- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetud)
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud)
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
- silmainfektsioonid
- bakteriaalsed infektsioonid
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
- vähk
- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (värisemine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmislangus, sumu kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris)
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetud);
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine histamine
- armid
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik)
- unehäired
- impotentsus

- põletikud

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi)
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
- hulgiskleroos
- närvide häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- soolemulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- B-hepatiidi reaktivatsioon
- autoimmuunne hepatiit (organismi enda immuunsüsteemi põhjustatud maksapõletik)
- kutaanne vaskuliit (naha veresoonte põletik)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (varased sümptomid on üldine halb enesetunne, palavik, peavalu ja lööve)
- allergilise reaktsiooniga seotud näo turse (paistetuse)
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakaslilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

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

- valgeliblede väike sisaldus veres
- punaliblede väike sisaldus veres
- lipiidide sisalduse suurenemine veres
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres
- vereliistakute madal sisaldus veres
- kusi happesisalduse suurenemine veres
- ebanormaalne naatriumisisaldus veres
- kaltsiumi madal sisaldus veres
- fosfaatide madal sisaldus veres
- kõrge veresuhkru sisaldus
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres
- autoantikehad veres
- kaaliumi madal sisaldus veres

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

- bilirubiinisalduse tõus veres (maksa tööd näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Libmyris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Libmyris pen-süstlit säilitada temperatuuril 20 °C kuni 25 °C maksimaalselt 30 päeva, valguse eest kaitstult. Kui pen-süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse temperatuuril 20 °C kuni 25 °C, **tuleb see ära kasutada 30 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 hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud või selles esineb helbeid või sadet.

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 Libmyris sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Kuidas Libmyris välja näeb ja pakendi sisu

Libmyris 40 mg süstelahus pen-süstlis tarnitakse 0,4 ml süstelahusena nõelapõhises süstesüsteemis (automaatsüstal), mis sisaldab fikseeritud nõelaga klaassüstlit ja kolvi punnkorki (bromobutüülkumm). Pen-süstel on ühekordselt kasutatav käeshoitav mehaaniline süsteseade.

Pakendis on 1, 2 või 6 pen-süstlit, mis on pakendatud blisterpakendisse, ning 1, 2 või 6 alkoholiga immutatud padjakest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Libmyris võib olla saadaval viaali, süstli ja/või pen-süstlina.

Müügiloa hoidja

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

Tootjad

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksamaa

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Infolehte on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

7. Kasutusjuhend

KASUTUSJUHEND

Libmyris (adalimumab) pen-süstel

40 mg/0,4 ml süstelahus subkutaanseks kasutamiseks

Enne Libmyris ühekordselt kasutatava pen-süstli kasutamist lugege hoolikalt käesolevat kasutusjuhendit

Enne süstimist

Teie tervishoiutöötaja peab näitama teile, kuidas kasutada Libmyris ühekordselt kasutatavat pen-süstlit enne selle esmakordset kasutamist.

Kui olete varem kasutanud teist adalimumabi pen-süstlit, töötab see pen-süstel teistest pen-süstlitest erinevalt. Palun lugege käesolev kasutusjuhend täielikult läbi, et saaksite aru, kuidas Libmyris pen-süstlit enne süstimist õigesti kasutada.

Oluline teave

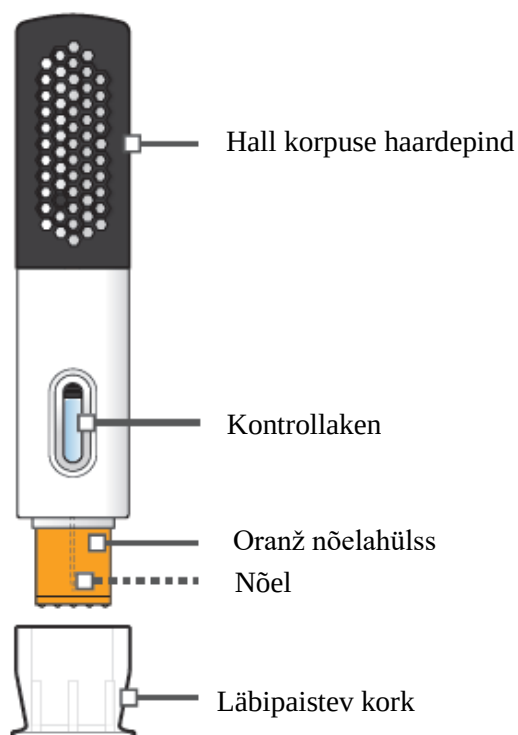
Ärge kasutage pen-süstlit ja helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui

- vedelik on hägune, ebahütlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi;
- kõlblikkusaeg on möödunud;
- pen-süstel on jäetud otsese päikesevalguse kätte;
- pen-süstel on maha kukkunud või muljutud.

Enne süstimist hoidke läbipaistvat katet peale keeratud asendis. Hoidke Libmyris ühekordselt kasutatav pen-süstel lastele kättesaamatus kohas.

Enne Libmyris ühekordselt kasutatava pen-süstli kasutamist lugege kõigil lehekülgedel olevaid juhiseid.

Libmyris pen-süstli



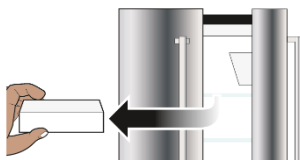
Kuidas ma pean hoidma Libmyris ühekordselt kasutatavat pen-süstlit?

Hoidke Libmyris ühekordselt kasutatavat pen-süstlit originaalkarbis külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Vajaduse korral, näiteks reisil olles, võite hoida Libmyris pen-süstlit temperatuuril 20 °C kuni 25 °C kuni **30 päeva**.

Lisateavet vt pakendi infolehe lõik 5.

SAMM 1. Võtke Libmyris pen-süstel külmkapist välja ja jätke enne süstimist 15 kuni 30 minutiks temperatuurile 20 °C kuni 25 °C

Samm 1a. Võtke Libmyris pen-süstel külmkapist välja (vt joonis A).



Joonis A

- **Samm 1b.** Jätke Libmyris pen-süstel enne süstimist 15 kuni 30 minutiks temperatuurile 20 °C kuni 25 °C (vt joonis B).



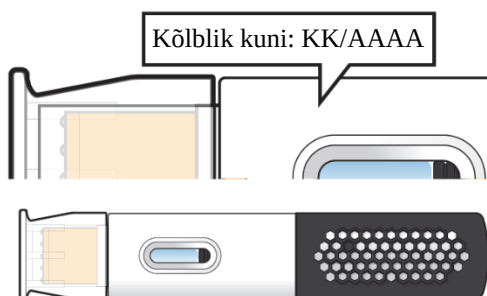
Joonis B

- **Ärge** eemaldage läbipaistvat korki, kui lasete Libmyris pen-süstlil jõuda temperatuurini 20 °C kuni 25 °C.
- **Ärge** soojendage Libmyris pen-süstlit ühelgi teisel viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui vedelik on külmunud (isegi kui on sulanud).

SAMM 2. Kontrollige aegumiskuupäeva, koguge varusid ja peske käsi

Samm 2a. Kontrollige Libmyris pen-süstli etiketil olevat kõlblikkusaega (vt joonist C).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

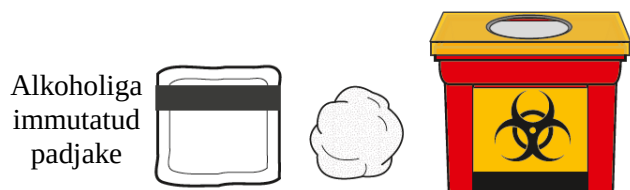


Joonis C

Samm 2b. Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed (vt joonis D):

- 1 Libmyris pen-süstel ja alkoholiga padjake.
- 1 vatitampoon või marlipadjake (ei kuulu komplekti).

- Torkamiskindel teravate esemete kõrvaldamise konteiner (ei kuulu komplekti). Vt käesoleva juhendi lõpus olevat 9. sammu Libmyris pen-süstli äraviskamise (kõrvaldamise) kohta.



Joonis D

Samm 2c. Peske ja kuivatage käed (vt joonis E).

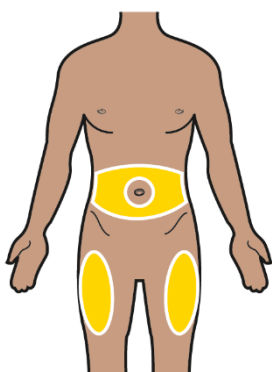


Joonis E

SAMM 3. Valige ja puhastage süstekoht

Samm 3a. Valige süstekoht (vt joonist F):

- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast
- vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast



Joonis F

Samm 3b. Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega (vt joonis G).



Joonis G

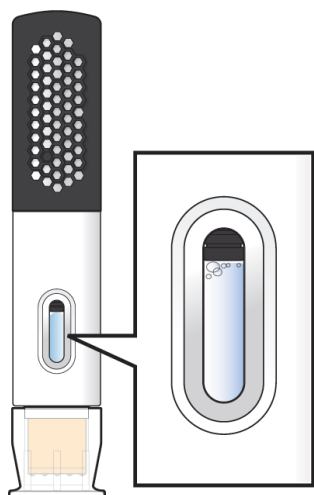
Ärge süstige läbi riiete.

Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi naaste.

SAMM 4. Kontrollige ravimit kontrollaknas

Samm 4a. Hoidke Libmyris pen-süstlit halli korpuse haardepinnaga ülespoole. Kontrollige kontrollakent (vt joonis H).

- On normaalne, et aknast on näha mulle.
- Veenduge, et vedelik on läbipaistev ja värvitu.



Joonis H

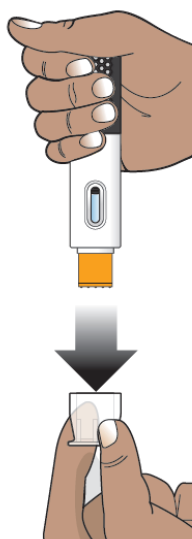
Ärge kasutage Libmyris pen-süstlit, kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge kasutage Libmyris pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või vigastada saanud.

SAMM 5. Eemaldage läbipaistev kork

Samm 5a. Tõmmake läbipaistev kork otse ära (vt joonis I).

On normaalne, et nõelast immitseb paar tilka vedelikku.



Joonis I

Samm 5b. Visake läbipaistev kork ära.

Ärge pange läbipaistvat korki pen-süstlile tagasi. See võib nõela kahjustada. Pen-süstel on kasutusvalmis pärast läbipaistva korki eemaldamist.

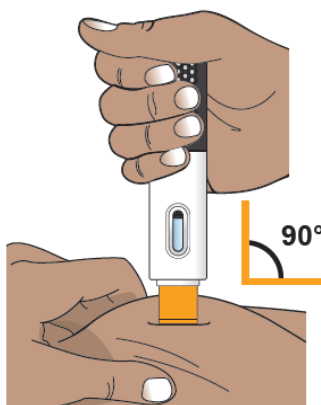
Samm 5c. Keerake Libmyris pen-süstlit nii, et oranž nõela hülss oleks suunatud süstekoha poole.

SAMM 6. Pigistage nahka ja asetage Libmyris pen-süstel süstekohale

Samm 6a. Võtke süstekohas nahavolt sõrmede vahele ja hoidke seda kindlalt.

Samm 6b. Asetage oranž nõelahülss otse (90-kraadise nurga all) vastu süstekohta (vt joonis J).

Hoidke pen-süstlit nii, et kontrollaken on nähtav.



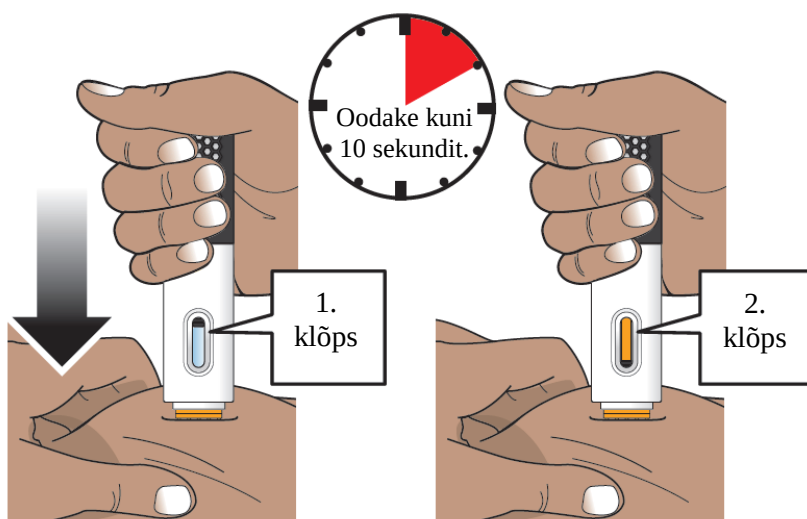
Joonis J

SAMM 7. Süstige

Samm 7a. Suruge pen-süstel süstekoha vastu ja hoidke seda seal (vt joonis K).

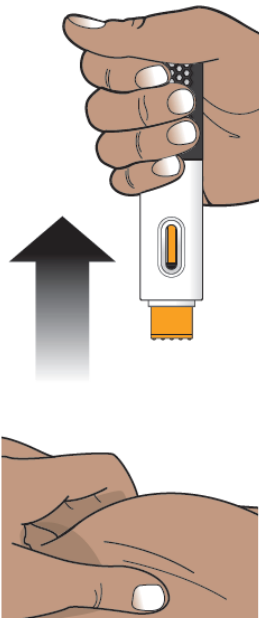
- Esimene klõps annab märku süstimise algusest (vt joonis K). Pärast esimest klõpsamist võib kuluda kuni 10 sekundit.
- Suruge pen-süstel süstekoha vastu.
- Süstimine on lõppenud, kui oranž indikaator on peatunud ja võite kuulda teist klõpsatust (vt joonist L).

Ärge tõstke ega laske surve süstekohast lahti tulla, kuni olete veendunud, et süstimine on lõppenud.



SAMM 8. Eemaldage Libmyris pen-süstel nahalt ja hoolitsege selle eest

Samm 8a. Kui süstimine on lõppenud, eemaldage Libmyris pen-süstel aeglaselt nahast. Oranž nõelakate katab nõelaotsa (vt joonist M).



Joonis M

Kui süstekohal on rohkem kui paar tilka vedelikku, pöörduge abi saamiseks oma tervishoiutöötaja poole.

Samm 8b. Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

Ärge hõõruge.

Vähene veritsus süstekohas on normaalne.

SAMM 9. Kuidas tuleb kasutatud Libmyris pen-süstel ära visata?

Samm 9a. Pange kasutatud nõelad, pliiatsid ja teravad esemed kohe pärast kasutamist teravate jäätmete konteinerisse (vt joonis N).

Ärge visake pen-süstlit olmeprügisse.

Samm 9b. Läbipaistvad nõelakatted, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.



Joonis N

Kui teil ei ole teravate jäätmete konteinerit, võite kasutada majapidamismahutit, mis on

- valmistatud vastupidavast plastist;
- neid saab sulgeda tihedalt sobiva torkekindla kaanega, ilma et teravad esemed võiksid välja tulla;
- kasutamise ajal püsti ja stabiilne;
- lekkekindel, ja
- õigesti sildistatud, et hoiatada ohtlikest jäätmetest konteineri sees.

Kui teravate jäätmete jäätmemahuti on peaaegu täis, peate järgima kohalikke juhiseid, kuidas jäätmete kõrvaldamisel õigesti toimida.

Ärge visake kasutatud teravate jäätmete konteinerit olmejäätmete hulka.

Ärge võtke kasutatud teravate jäätmete konteinerit uuesti ringlusse.

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Libmyris 80 mg süstelahus süstlis adalimumab (*adalimumabum*)

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

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile **patsiendi teabekaardi**, mis sisaldab tähtsat ohutuslast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne Libmyris-ravi alustamist ja ravi ajal. Kandke **patsiendi teabekaarti** kaasas **ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Libmyris viimast süsti**.
- 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 Libmyris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist
3. Kuidas Libmyris't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Libmyris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Libmyris ja milleks seda kasutatakse

Libmyris sisaldab toimeainet adalimumab

Libmyris't kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- naastuline psoriaas;
- mädane hidradeniit;
- Crohni tõbi;
- haavandiline koliit;
- mitteinfektsioosne uveiit (soonkestapõletik).

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

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

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nendele ravimitega, määratakse teile Libmyris.

Libmyris't võib kasutada raske, ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

Libmyris võib aeglustada põletikulisest haigusest põhjustatud liigeste kahjustumist ja aidata neil vabamalt liikuda.

Arst otsustab, kas Libmyris't tuleb kasutada koos metotreksaadiga või üksikravimina.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel ilmuvad nahale punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib kahjustada ka küüsi, põhjustades nende murenemist, paksenemist ja küüneloožist üles kerkimist, millega võib kaasneda valu.

Libmyris't kasutatakse mõõduka kuni raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

Mädane hidradeniit

Mädane hidradeniit (nimetatakse ka *acne inversa*'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (kühmud) ja abstsessid (paised), millest võib immitseda mäda. Kõige sagedamini mõjutab see teatud nahapiirkondi, nagu rindade alune, kaenlaalused, reite siseküljed, kube ja tuharad. Haaratud piirkonnas võib tekkida armkude.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks täiskasvanutel, ja
- mõõduka kuni raske mädase hidradeniidi raviks 12 kuni 17 aasta vanustel.

Libmyris toimele võib väheneda teil esinevate kühmude ja abstsesside arv ning valu, mis sageli haigusega kaasneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus.

Libmyris't kasutatakse

- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel ja
- mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab silma teatud osad.

Libmyris'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). Libmyris toimel põletik väheneb. Teile võidakse esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile Libmyris.

2. Mida on vaja teada enne Libmyris kasutamist

Libmyris't ei tohi kasutada

- kui olete adalimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te põete aktiivset tuberkuloosi või muid raskeid infektsioone (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil esinevad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus, hambaprobleemid;
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Libmyris kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Allergilised reaktsioonid

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

Infektsioonid

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

Need infektsioonid võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib öelda, et lõpetaksite mõneks ajaks Libmyris kasutamise.

- Teavitage oma arsti, kui te elate või reisite piirkondades, kus seennakkusi (näiteks histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi) esineb väga sageli.
- Teavitage arsti sellest, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.

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

Tuberkuloos

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

B-hepatiit

- Teavitage oma arsti, kui te olete B-hepatiidi viiruse (HBV) kandja, kui teil on aktiivne HBV või kui te arvate, et teil on oht nakatuda HBV-sse.
 - Teie arst peab teid HBV suhtes testima. HBV kandjatel võib adalimumab põhjustada viiruse uuesti aktiivseks muutumist.
 - Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.

Kirurgiline või hambaravi

- Kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate Libmyris't. Teie arst võib soovitada Libmyris'ga ravimise ajutiselt katkestada.

Demüeliniseeriv haigus

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

Vaktsineerimised

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

Südamepuudulikkus

- Kui teil on kerge südamepuudulikkus ning te saate ravi Libmyris'ga, peab arst teie seisundit hoolikalt jälgima. 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 Libmyris't saama.

Palavik, verevalumid, veritsus või kahvatus

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

Vähkkasvajad

- Väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse- ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvajaid.
 - Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemiga seotud kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdiiga seotud kasvaja) tekkeks.
 - Kui te võtate Libmyris't, võib suurened risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi võtvatel patsientidel leitud harukordne ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti ka asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga.
 - Rääkige oma arstile, kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos Libmyris'ga.
 - Adalimumabi kasutataval patsientidel on täheldatud mittemelanoomseid nahakasvajaid.
 - Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvajaid. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Autoimmuunhaigus

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

Lapsed ja noorukid

- Vaksineerimised: kui võimalik, peavad lapsed enne Libmyris kasutamist olema kursis kõigi vaksineerimistega.

Muud ravimid ja Libmyris

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

Libmyris't ei tohi kasutada koos ravimitega, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid, suurenenud riski tõttu tõsiste infektsioonide tekkeks:

- anakinra,
- abatatsept.

Libmyris't võib võtta koos järgmiste ravimitega:

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

Kui teil on küsimusi, konsulteerige palun oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

- Te peate teadlikult kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks ja jätkama nende kasutamist vähemalt 5 kuu jooksul pärast Libmyris viimast manustamist.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage selle ravimi kasutamise suhtes nõu oma arstiga.
- Libmyris'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.
- Libmyris't võib kasutada imetamise ajal.
- Kui te saate raseduse ajal Libmyris't, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks.
- On tähtis, et te räägiksite enne lapse vaktsineerimist lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teie rasedusaegsest ravist Libmyris'ga. Lisateavet vaktsiinide kohta vaadake lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Libmyris mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Pärast Libmyris kasutamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäireid.

Libmyris sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Libmyris't kasutada

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

Järgnevas tabelis on toodud Libmyris soovitatavad annused kasutamiseks heaks kiidetud näidustustel. Kui vajate teistsugust annust, võib arst määrata teile veel ühe Libmyris annuse tugevuse.

Reumatoidartriit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	40 mg igal teisel nädalal	Reumatoidartriidi korral jätkub ravi metotreksaadiga Libmyris kasutamise ajal. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib manustada ainult Libmyris't. Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa Libmyris-ravi ajal metotreksaati, võib arst otsustada, et saate 40 mg Libmyris't igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal.

Naastuline psoriaas		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (üks 80 mg süste) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Mädane hidradeniit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süste). Pärast veel kahe nädala möödumist jätkake annusega 40 mg igal nädalal või 80 mg igal teisel nädalal, nagu arst on teile määranud.	Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.
Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat, kehakaaluga 30 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele ühe nädala pärast järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal.	Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 40 mg Libmyris'ga igal teisel nädalal, võib arst suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal. Haigusest haaratud piirkondi on soovitatav igapäevaselt loputada antiseptilise ainega.

Crohni tõbi		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Lapsed, noorukid ja täiskasvanud alates 6 aasta vanusest, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Algannus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg kaks nädalat hiljem. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib arst määrata algannuse 160 mg (kaks 80 mg süstet ühel päeval või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg (üks 80 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 17 aastat, kehakaaluga alla 40 kg	Libmyris 80 mg eeltäidetud süstalt ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, kes kaaluvad alla 40 kg ja kellel on Crohni tõbi, sest annuseid, mis on väiksemad kui 80 mg, ei ole võimalik manustada.
---	--

Haavandiline koliit		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süste). Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Teie arst võib suurendada annust 40 mg-ni igal nädalal või 80 mg-ni igal teisel nädalal.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg	Esimene annus on 80 mg (üks 80 mg süste), millele järgneb 40 mg (üks 40 mg süste) kahe nädala pärast. Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.
Lapsed ja noorukid alates vanusest 6 aastat, kehakaaluga 40 kg või rohkem	Esimene annus on 160 mg (kaks 80 mg süstet ühe päeva jooksul või üks 80 mg süste päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb kahe nädala pärast 80 mg (üks 80 mg süste). Seejärel on tavaline annus 80 mg igal teisel nädalal.	Jätkake adalimumabi võtmist tavalises annuses, isegi pärast 18-aastaseks saamist.

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik		
Vanus või kehakaal	Kui palju ja kui sageli manustada?	Märkused
Täiskasvanud	80 mg (üks 80 mg süste) algannusena ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal alates esimesest nädalast pärast algannuse manustamist.	Libmyris-ravi ajal võib jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. Libmyris't võib manustada ka üksinda.
Lapsed ja noorukid alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg	40 mg igal teisel nädalal	Teie arst määrab algannuseks 80 mg, mis manustatakse üks nädal enne tavaliste annustega alustamist, mis on 40 mg igal teisel nädalal. Libmyris't on soovitatav kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga.

Manustamisviis ja -tee

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

Üksikasjalikud juhised Libmyris süstimise kohta on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhend“.

Kui te kasutate Libmyris't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Libmyris't manustada

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

Kui te lõpetate Libmyris kasutamise

Otsus Libmyris'ga ravi lõpetamiseks peab olema langetatud koos arstiga. Kui lõpetate Libmyris kasutamise, võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb otsekohe informeerida oma arsti

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud
- näo, käte, jalgade turse
- hingamis- või neelamisraskus
- õhupuudus füüsilise tegevuse käigus või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik

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

Ülalkirjeldatud sümptomid võivad olla järgnevate adalimumabi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete nähud:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp)
- soole infektsioonid (sh gastroenteriit)

- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis)
- kõrvainfektsioonid
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid)
- suguteede infektsioonid
- kuseteede infektsioon
- seeninfektsioonid
- liigeste infektsioonid
- healoomulised kasvaja
- nahavähk
- allergilised reaktsioonid (sh hooajaline allergia)
- dehüdratsioon
- meeleolu muutused (sh depressioon)
- ärevus
- unehäired
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus
- migreen
- närvijuure kompressioon (sh alaselja valu ja jalavalu)
 - nägemishäired
- silmapõletik
- silmalau põletik ja silmade turse
- vertigo (pearinglus- või pöörlemistunne)
- südamepekslemise tunne
- kõrge vererõhk
- õhetus
- hematoom (verekogum väljaspool veresooni);
- köha
- astma
- õhupuuduse tunne
- seedetrakti verejooks
- düspepsia (seedeärritus, puhitus, kõrvetised)
- maohappe reflukshaigus
- Sjögreni sündroom (sh silmade ja suu kuivus)
- sügelus
- sügelev lööve
- verevalumid
- nahapõletik (nagu ekseem)
- sõrme- ja varbaküünte murdumine
- suurenenud higistamine
- juustekaotus
- psoriaasi avaldumine või halvenemine
- lihasspasmid
- veri uriinis
- neeruprobleemid
- valu rinnus
- turse (paistetuse);
- palavik
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski
- aeglasem paranemine.

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

- oportunistlikud infektsioonid (sh tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud)
- neuroloogilised infektsioonid (sh viiruslik meningiit)
- silmainfektsioonid
- bakteriaalsed infektsioonid
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon)
- vähk

- lümfisüsteemi vähk
- melanoom
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (kõige sagedamini sarkoidoosina)
- vaskuliit (veresoonte põletik)
- treemor (värisemine)
- neuropaatia (närvikahjustus)
- insult
- kuulmislangus, sumin kõrvus
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jätaks lööke vahele
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas
- südameinfarkt
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (sh põletikku)
- kopsuemboolia (takistus kopsuarteris),
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde)
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas
- raskused neelamisel
- näo turse (paistetud)
- sapipõie põletik, kivid sapipõies
- rasvmaks
- öine higistamine
- armid
- ebanormaalne lihaskoe lagunemine
- süsteemne erütematoosne luupus (sh naha, südame, kopsude, liigese ja teiste organsüsteemide põletik)
- unehäired
- impotentsus
- põletikud

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- leukeemia (vähkkasvaja, mis mõjutab verd ja luuüdi)
- rasked allergilised reaktsioonid koos šokiga
- hulgiskleroos
- närvi häired (nagu närvipõletik ja Guillain-Barré sündroom, mis võib põhjustada lihasnõrkust, ebanormaalseid aistinguid, torkimistunnet kätel ja ülakehal)
- süda lõpetab pumpamise
- kopsufibroos (kopsude armistumine)
- sooleulgustus (auk sooleseinas)
- hepatiit
- 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 (paistetud)
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve)
- luupuselaadne sündroom
- angioödeem (piirdunud nahaturse)
- lihhenoidne nahalööve (sügelev punakasvilla lööve nahal)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga)
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- maksapuudulikkus

- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihaskrampid)
- kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidel oli muutus väike)

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

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

- valgeliblede väike sisaldus veres
- punaliblede väike sisaldus veres
- lipiidide sisalduse suurenemine veres
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- valgeliblede kõrge sisaldus veres
- vereliistakute madal sisaldus veres
- kusihaigesisalduse suurenemine veres
- ebanormaalne naatriumisisaldus veres
- kaltsiumi madal sisaldus veres
- fosfaatide madal sisaldus veres
- kõrge veresuhkru sisaldus
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi sisaldus veres
- autoantikehad veres
- kaaliumi madal sisaldus veres

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

- bilirubiinisalduse tõus veres (maksatõve näitav vereanalüüs)

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- madal vere valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide sisaldus

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Libmyris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Alternatiivne säilitamine:

Vajaduse korral (näiteks reisides) võib üksikut Libmyris süstlit säilitada temperatuuril 20 °C kuni 25 °C maksimaalselt 30 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja säilitatakse temperatuuril 20 °C kuni 25 °C, **tuleb see ära kasutada 30 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 hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud või selles esineb helbeid või sadet.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Libmyris sisaldab

- Toimeaine on adalimumab.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Kuidas Libmyris välja näeb ja pakendi sisu

Libmyris 80 mg süstelahus süstlis nõelakaitsega on steriilne lahus, mis sisaldab 80 mg adalimumabi, mis on lahustatud 0,8 ml lahuses.

Libmyris süstel on klaasist süstal, mis sisaldab adalimumabi lahust.

Pakendis on 1 süstel, mis on pakendatud blistrisse, ning 1 alkoholipadjake.

Müügiloo hoidja

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

Tootjad

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksamaa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Infolehte on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

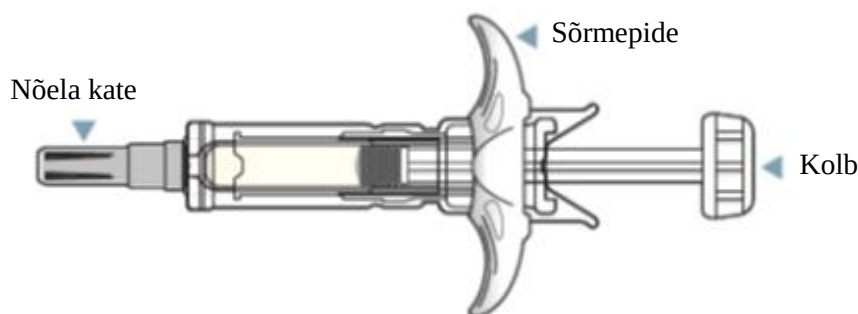
KASUTUSJUHEND

Libmyris (adalimumab) süstel

80 mg/0,8 ml süstelahus subkutaanseks kasutamiseks

Enne Libmyris ühekordselt kasutatava süstli kasutamist lugege hoolikalt käesolevat kasutusjuhendit

Libmyris süstel



Oluline teave, mida peate teadma enne Libmyris ühekordselt kasutatava eeltäidetud süstliga süstimist.

Oluline teave

- Ainult subkutaanseks süstimiseks.
- **Ärge** kasutage süstalt ja helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui:
 - vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi;
 - kõlblikkusaeg on möödunud;
 - vedelik on olnud külmunud (isegi kui see on üles sulanud) või jäetud otsese päikesevalguse kätte;
 - süstel on maha kukkunud või vigastada saanud.
- Hoidke nõelakatet peal kuni kohe enne süstimist. Hoidke Libmyris't lastele kättesaamatus kohas.
- Libmyris ühekordselt kasutatava eeltäidetud süstla säilitamise kohta vt pakendi infolehe lõik 5.

Enne süstimist

Teie tervishoiutöötaja peab näitama teile, kuidas kasutada Libmyris ühekordselt kasutatavat süstlit enne selle esmakordset kasutamist.

Praeguse adalimumabi süstli kasutamine:

Isegi kui olete varem kasutanud teisi adalimumabi süstleid, mis on turul saadaval, lugege need juhised enne süstimist täielikult läbi, et saaksite aru, kuidas seadet õigesti kasutada.

Kas teil on küsimusi Libmyris süstli kasutamise kohta?

Küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

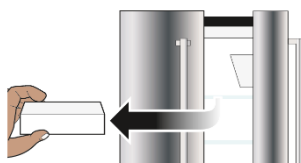
Ettevalmistus Libmyris süstliga süstimiseks

SAMM 1. Võtke süstal külmkapist välja ja soojendage 15...30 minutit temperatuurini 20 °C kuni 25 °C

1.1 Võtke Libmyris külmkapist välja (vt joonis A).

1.2 Jätke Libmyris süstel enne süstimist 15...30 minutiks temperatuurile 20 °C...25 °C (vt joonis B).

- **Ärge** eemaldage halli nõelakatet enne, kui Libmyris saavutab temperatuuri 20 °C kuni 25 °C.
- **Ärge** soojendage Libmyris't ühelgi muul viisil. Näiteks **ärge** soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on külmunud (isegi kui on sulanud).



Joonis A



Joonis B

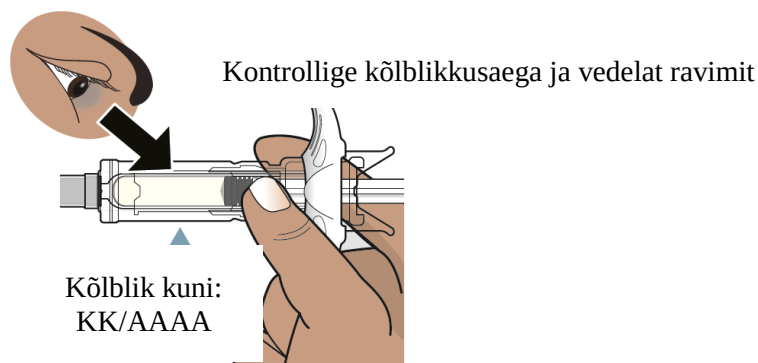
SAMM 2. Kontrollige kõlblikkusaega ja ravimit (vedelik)

2.1 Kontrollige süstli etiketil olevat kõlblikkusaega (vt joonist C).

- **Ärge** kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg („Kõlblik kuni:“) on möödunud.

2.2 Kontrollige vedelikku süstlas veendumaks, et see on selge ja värvitu (joonis C).

- **Ärge** kasutage süstlit ja helistage tervishoiutöötajale või apteekrile, kui vedelik on hägune, ebaühtlast värvi või sisaldab helbeid või osakesi.

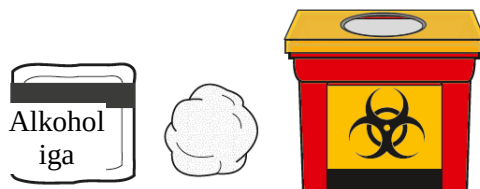


Joonis C

SAMM 3. Koguge tarvikud ja peske käed

3.1 Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised esemed (vt joonis D):

- 1 ühekordselt kasutatav süstel ja alkoholiga immutatud padjake.
- 1 vatitampoon või marlipadjake (ei kuulu komplekti).
- Torkamiskindel teravate esemete kõrvaldamise konteiner (ei kuulu komplekti). Vt 9. etappi.



Joonis D

3.2 Peske ja kuivatage käed (vt joonis E).



Joonis E

Libmyris eeltäidetud süstlaga süstimine

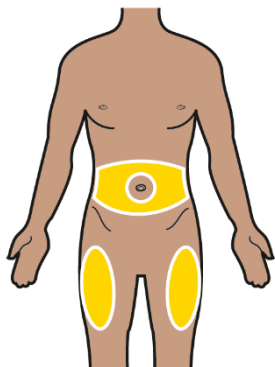
SAMM 4. Valige ja puhastage süstekoht

4.1 Valige süstekoht (vt joonist F):

- reie eespinnal või
- kõhupiirkonnas vähemalt 5 cm kaugusel nabast
- See erineb teie viimasest süstekohast (on vähemalt 3 cm kaugusel viimasest süstekohast).

4.2 Puhastage süstekoht ringlevate liigutustega alkoholipadjakesega (vt joonist G).

- Ärge süstige läbi riiete.
- Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või kus esineb verevalumeid, arme, venitusarme või psoriaasi.



Joonis F



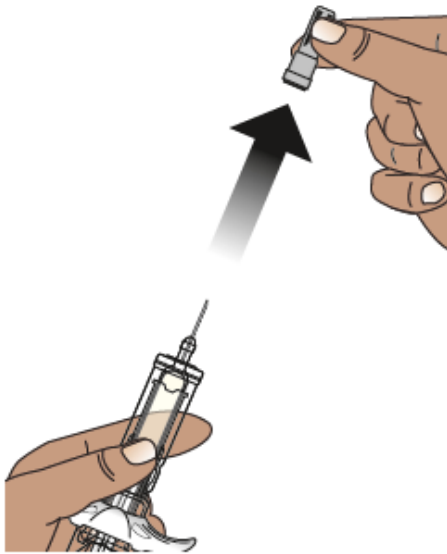
Joonis G

SAMM 5. Eemaldage nõela kate

5.1 Hoidke süstilt ühes käes (vt joonis H).

5.2 Teise käega tõmmake otsesuunas ära nõelakate (vt joonis H).

- Visake nõelakate minema.
- Ärge seda tagasi pange.
- Ärge puudutage nõela sõrmedega ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- Hoidke süstilt nii, et nõel on suunaga ülespoole. Võite näha eeltäidetud süstla õhumulle.
- Suruge aeglaselt kolbi, et õhk nõela kaudu väljutada.
- Võite näha vedelikutilka nõela otsas. See on normaalne.



Joonis H

SAMM 6. Haarake süstlist ja pigistage nahka

6.1 Hoidke süstlit ühe käe pöidla ja nimetissõrmede vahel nagu pliiatsit (vt joonis I). Ärge tõmmake kolbi kunagi tagasi.

6.2 Pigistage (näpistage) teise käega õrnalt puhastatud nahapiirkonda süstekohal (kõhul või reiepiirkonnas) (vt joonis J). Hoidke nahka kindlalt.



Joonis I



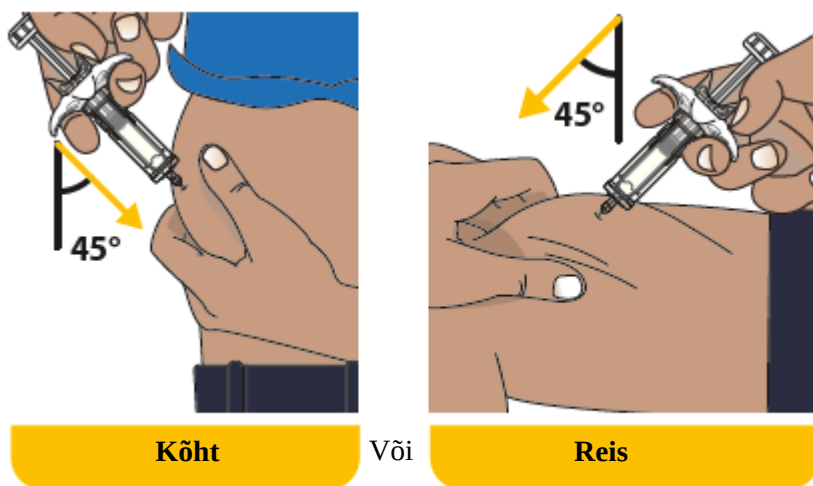
Joonis J

SAMM 7. Süstige ravim

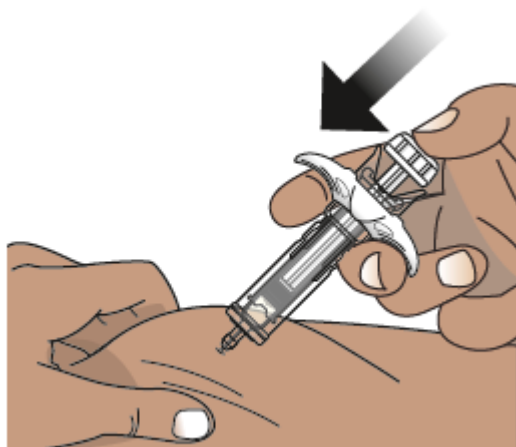
7.1 Sisestage nõel kokkupigistatud nahka 45-kraadise nurga all, tehes kiire, nooleviset meenutava liigutuse (vt joonis K).

- Pärast nõela sisestamist vabastage nahk.

7.2 Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni kogu vedelik on süstitud ja süstel on tühi (vt joonis L).



Joonis K



Joonis L

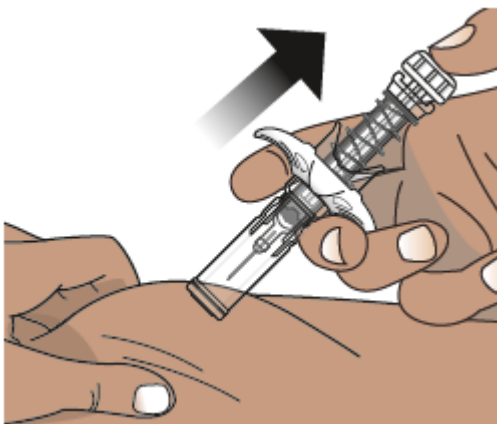
SAMM 8. Laske eeltäidetud süstlal nõel nahast välja tõmmata

8.1 Tõstke sõrm aeglaselt kolvilt üles. Kolb liigub teie sõrmega üles ja tõmbab nõela süstekohast kaasa, viies selle nõelakaitse sisse (vt joonis M).

- Nõela ei tõmmata tagasi enne, kui kogu vedelik on süstitud. Rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega kui arvate, et te ei ole süstinud täis annust.
- Pärast nõela tagasitõmbamist on normaalne näha vedru kolvivarda ümber.

8.2 Pärast süstimist asetage süstekohale vatitampoon või marlipadjake.

- **Ärge** hõõruge.
- Vähene veritsus süstekohas on normaalne.



Joonis M

Libmyris süstli kõrvaldamine

SAMM 9. Visake kasutatud süstel teravate jäätmete konteinerisse

9.1 Pange kasutatud nõelad, süstlid ja teravad esemed kohe pärast kasutamist teravate jäätmete konteinerisse (vt joonis N).

- **Ärge** visake lahtisi nõelu ega süstleid olmejäätmete hulka.

9.2 Nõelakatte, alkoholipadjakese, vatitampooni või marlipadjakese ja pakendi võib visata olmejäätmete hulka.



Joonis N

Lisateave kõrvaldamise kohta

- Kui teil ei ole teravate jäätmete konteinerit, võite kasutada majapidamismahutit, mis on

- valmistatud vastupidavast plastist;
- neid saab sulgeda tihedalt sobiva torkekindla kaanega, ilma et teravad esemed võiksid välja tulla;
- kasutamise ajal püsti ja stabiilne;
- lekkekindel, ja
- õigesti sildistatud, et hoiatada ohtlikest jäätmetest konteineri sees.

Kui teravate jäätmete jäätmemahuti on peaaegu täis, peate järgima kohalikke juhiseid, kuidas jäätmete kõrvaldamisel õigesti toimida.

Ärge visake kasutatud teravate jäätmete konteinerit olmejäätmete hulka. **Ärge** võtke kasutatud teravate jäätmete konteinerit uuesti ringlusse.

Küsimuste korral pöörduge abi saamiseks oma tervishoiuteenuse osutaja poole.