

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis.
SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis.
SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline süstel sisaldab 20 mg adalimumabi (*adalimumabum*) 0,4 ml (50 mg/ml) lahuses.

SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline süstel sisaldab 40 mg adalimumabi (*adalimumabum*) 0,8 ml (50 mg/ml) lahuses.

SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis

Üks üheannuseline pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi (*adalimumabum*) 0,8 ml (50 mg/ml) lahuses.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis
SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis
Süstelahus.

SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis (SureClick)
Süstelahus.

Selge ja värvitu kuni kergelt kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

SOLYMBIC kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni 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.

SOLYMBIC'ut võib monoravimina kasutada juhul, kui metotreksaat ei ole talutav või kui ravi jätkamine metotreksaadiga on sobimatu.

SOLYMBIC kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustab liigeskahjustuse progresseerumist (mõõdetuna röntgenoloogilise leiu alusel) ja parandab liigeste toimivust.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Entesiidiga seotud artriit

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (AS)

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

Aksiaalne spondüloartriit ilma AS radiograafilise leiuta

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

Psoriaatiline artriit

SOLYMBIC on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kui ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav. SOLYMBIC aeglustab perifeerse liigesekahjustuse süvenemist, mõõdetuna röntgenoloogiliselt polüartikulaarse sümmeetrilise haigusvormiga patsientidel (vt lõik 5.1) ja parandab liigeste toimivust.

Psoriaas

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

Naastuline psoriaas lastel

SOLYMBIC 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.

Hidradenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske *hidradenitis suppurativa (acne inversa)* raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus konventsionaalsele süsteemsele HS ravile on ebapiisav.

Crohni tõbi

SOLYMBIC on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puudus ravivastus täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosuppressandiga, kes ei talu sellist ravi või kellele on sellele ravile meditsiinilised vastunäidustused.

Crohni tõbi lastel

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

Haavandiline koliit

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

Uveiid

SOLYMBIC 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.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi SOLYMBIC'uga peavad alustama ja jälgima eriarstid, kellel on nende seisundite, mille raviks SOLYMBIC on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemus. Enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga soovitatakse silmaarstidel nõu pidada vastava eriarstiga (vt lõik 4.4). SOLYMBIC'uga ravitavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne hoiatuskaart.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid SOLYMBIC'ut ise süstida, kui arst peab seda otstarbekaks ning vajaliku meditsiinilise järelevalve all.

Ravi ajal SOLYMBIC'uga tuleb kaasuv ravi (nt kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained) optimeerida.

Annustamine

Reumatoidartriit

SOLYMBIC'u soovitatav annus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele on 40 mg adalimumabi manustatuna igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süstena. Ravi ajal SOLYMBIC'uga tuleb jätkata metotreksaadi manustamist.

Ravi ajal SOLYMBIC'uga võib jätkata glükokortikoidide, salitsülaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või analgeetikumide kasutamist. Kombineerimist teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega peale metotreksaadi, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Monoteraapia korral võib mõnel patsiendil, kelle ravivastus nõrgeneb, olla kasulik ravi intensiivistada, manustades 40 mg adalimumabi iga nädal.

Olemasolevad andmed adalimumabi kohta näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Manustamise katkestamine

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

Pärast 70-päevast või pikemat ravipausi SOLYMBIC'u taaslustamisel on kliiniline ravivastus samaväärne ning ohutusprofiil sarnane katkestusele eelnenuga.

Anküloseeriv spondüliit, radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit ja psoriaatiline artriit

SOLYMBIC'u soovitatav annus anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg adalimumabi, manustatuna igal teisel nädalal ühekordse annusena nahaaluse süstena.

Kõikide eelnevalt nimetatud näidustuste puhul viitavad olemasolevad andmed, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Psoriaas

SOLYMBIC'u soovitatav algannus täiskasvanud patsientidele 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 hoolikalt kaaluda.

Pärast 16. nädalat võib ebapiisava ravivastusega patsientidel olla kasu manustamissageduse suurendamisest 40 mg-ni iga nädal. Pärast manustamissageduse suurendamist ebapiisava ravivastusega patsiendil tuleb hoolikalt uuesti kaaluda kasu-riski suhet iganädalase ravi jätkamisel (vt lõik 5.1). Kui sagedasema manustamisega saavutatakse rahuldav ravivastus, võib manustamissagedust taas vähendada 40 mg-ni igal teisel nädalal.

Hidradenitis suppurativa

Hidradeniidiga täiskasvanud patsientidele on soovituslik SOLYMBIC'u 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 (15. päeval) 80 mg (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal. SOLYMBIC'u kasutamise ajal võib vajadusel jätkata antibiootikumide võtmist. On soovitatav, et patsient kasutaks ravi ajal SOLYMBIC'uga igapäevaselt paikset antiseptikumi HS lööbe puhastamiseks.

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

Ravi katkestamise korral võib jätkata SOLYMBIC'u annusega 40 mg igal nädalal (vt lõik 5.1).

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

Crohni tõbi

Soovitatav annustamisskeem ravi alustamisel SOLYMBIC'uga 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 (annus manustatakse nelja süstena ühe päeva jooksul või kahe süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal, kuid peab olema teadlik, et kõrvaltoimete risk on ravi alustamisel kõrgem.

Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstina. Kui patsient on lõpetanud SOLYMBIC'u kasutamise ning haiguse nähud ja sümptomid taastuvad, võib SOLYMBIC'ut uuesti manustada. Uuesti manustamise kohta pärast eelmisest annusest rohkem kui 8 nädala möödumist on vähe kogemusi.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust, võivad saada kasu manustamissageduse suurendamisest, süstides 40 mg SOLYMBIC'ut igal nädalal.

Mõned patsiendid, kes ei ole saanud ravivastust 4. nädalaks, võivad saada kasu jätkuvast säilitusravist kuni 12. nädalani. Kui patsient selle aja jooksul ravivastust ei saavuta, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Haavandiline koliit

Soovitav annustamisskeem SOLYMBIC'uga ravi alustamisel mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel on 160 mg 0-nädalal (annus manustatakse nelja süstena ühe päeva jooksul või kahe süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg 2. nädalal. Pärast ravi alustamist on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Säilitusravis võib kortikosteroide kasutada vastavalt kliinilistele juhenditele.

Mõned patsiendid, kes kogevad ravivastuse langust, võivad saada kasu manustamissageduse suurendamisest süstides 40 mg SOLYMBIC'ut iga nädal.

Kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 2...8 ravinädala jooksul. Ravi SOLYMBIC'uga ei tohi jätkata patsientidel, kes ei saavuta selle perioodi jooksul ravivastust.

Uveiid

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

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

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

SOLYMBIC on saadaval ainult 20 mg ja 40 mg süstlina ja 40 mg pen-süstlina. SOLYMBIC'ut ei saa manustada lastele, kes vajavad väiksemaid annuseid kui 20 mg või 40 mg. Kui vajalik on teistsugune annus, tuleb kasutada teisi adalimumabi preparaate, mis seda võimaldavad.

Entesiidiga seotud artriit

Entesiidiga seotud artriidiga 6-aastastel ja vanematel patsientidel on SOLYMBIC'u soovitatav annus 24 mg/m² kehapiinna koha, maksimaalselt kuni 40 mg adalimumabi üksikannusena, mis manustatakse subkutaanse süstena igal teisel nädalal. Süstelahuse kogus valitakse vastavalt patsiendi kehapiikkusele ja -kaalule (tabel 1).

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

Tabel 1. SOLYMBIC’u annus milligrammides (mg) entesiidiga seotud artriidiga patsientidel pikkuse ja kehakaalu alusel

Pikkus (cm)	Kehakaal (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* maksimaalne üksikannus on 40 mg (0,8 ml);

- ei ole kohaldatav, SOLYMBIC on saadaval ainult 20 mg ja 40 mg süstlina ja 40 mg pen-süstlina.

Naastuline psoriaas lastel

Soovitav SOLYMBIC’u annus on 0,8 mg/kg kehakaalu kohta (kuni maksimaalse annuseni 40 mg), mis manustatakse subkutaanselt, esimesed kaks annust kord nädalas ja edaspidi igal teisel nädalal. Kui 16 nädala jooksul patsiendil ravivastust ei teki, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

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

Adalimumabi ohutust naastulise psoriaasiga lastel on hinnatud keskmiselt 13 kuu jooksul.

Seda ravimit ei saa annustada lastele, kes on vanemad kui 4 aastat, kuid kehakaaluga, mis on väiksem kui 23 kg või vahemikus 29...46 kg. Patsientidel vanuses kuni 4 aastat ei ole adalimumabi kasutamine sellel näidustusel asjakohane.

Süstitav annus valitakse vastavalt patsiendi kehakaalule (tabel 2).

Tabel 2. SOLYMBIC’u annus milligrammides (mg) psoriaasiga lastel kehakaalu alusel

Kehakaal (kg)	Annus psoriaasi raviks lastel
13...16	-
17...22	-
23...28	20 mg
29...34	-
35...40	-
41...46	-
47+	40 mg

- ei ole kohaldatav, SOLYMBIC on saadaval ainult 20 mg ja 40 mg süstlina ja 40 mg pen-süstlina.

Crohni tõbi lastel

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga < 40 kg:

Soovitav SOLYMBIC’u induktioonannus raske Crohni tõvega lastel on 40 mg 0-nädalal, millele järgneb 20 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 80 mg 0-nädalal (annus manustatakse kahe süstena ühe päeva jooksul) ning 40 mg 2. nädalal, kuid tuleb arvestada, et kõrvaltoimete tekkerisk on suurema induktiooniannuse korral kõrgem.

Pärast induktsioonravi on soovitatav annus 20 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena. Mõned patsiendid, kellel on ebapiisav ravivastus, võivad saada kasu manustamissageduse suurendamisest tasemele 20 mg SOLYMBIC'ut iga nädal.

Crohni tõvega lapsed kehamassiga ≥ 40 kg:

Soovitatav SOLYMBIC'u induktsioonsannus raske Crohni tõvega lastel on 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg 2. nädalal. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib rakendada skeemi 160 mg 0-nädalal (annus manustatakse nelja süstena ühe päeva jooksul või kahe süstena päevas kahel järjestikusel päeval) ning 80 mg 2. nädalal, kuid tuleb arvestada, et kõrvaltoimete tekkerisk on suurema induktsiooniansuse korral kõrgem.

Pärast induktsioonravi on soovitatav annus 40 mg igal teisel nädalal nahaaluse süstena. Mõned patsiendid, kellel on ebapiisav ravivastus, võivad saada kasu manustamissageduse suurendamisest, süstides 40 mg SOLYMBIC'ut iga nädal.

Kui patsiendil ei ole 12. nädalaks ravivastust, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses kuni 6 aastat sellel näidustusel.

Hidradenitis suppurativa lastel

Adalimumabi ohutus ja efektiivsus *hidradenitis suppurativa* ravis lastel vanuses 12...17 aastat ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad. Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses kuni 12 aastat sellel näidustusel.

Haavandiline koliit lastel

Adalimumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 4...17 aastat ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad. Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel vanuses kuni 4 aastat sellel näidustusel.

Psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Puudub adalimumabi asjakohane kasutus lastel anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi näidustusel.

Uveiit lastel

Adalimumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2...17 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

SOLYMBIC'ut manustatakse subkutaanselt. Täpsed kasutusjuhised on pakendi infolehes.

Patsientide jaoks on saadaval 40 mg pen-süstel ja 20 mg ning 40 mg süstlid 20 mg või 40 mg täisannuse manustamiseks.

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

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, tuleb täpselt dokumenteerida manustatud ravimi nimetus ja partii number.

Infektsioonid

TNF-antagonistidega ravitavad patsiendid on vastuvõtlikumad tõsistele infektsioonidele. Kahjustatud kopsutalitlus võib suurendada infektsiooni tekke riski. Seetõttu tuleb patsiente enne ja pärast ravi SOLYMBIC'uga ning ravi ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes. Adalimumabi eliminatsioon võib kesta kuni neli kuud, mistõttu peab jälgimine jätkuma kogu selle perioodi kestel.

Ravi SOLYMBIC'uga ei tohi alustada ägedate infektsioonidega (k.a kroonilised või lokaliseerunud infektsioonid) patsientidel, kuni kontroll infektsiooni üle on saavutatud. Patsiente, kellel on olnud kokkupuuteid tuberkuloosiga või kes on reisinud tuberkuloosi või endeemiliste mükokooside nagu histoplasmoos, koktsidioidomükokoos, blastomükokoos, kõrge riskiga piirkondades, tuleb enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga kaaluda riski ja kasu suhet (vt *Teised oportunistlikud infektsioonid*).

Patsiente, kellel ravi ajal SOLYMBIC'uga tekib uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima, ning nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil ilmneb uus raske infektsioon või sepsis, tuleb SOLYMBIC'u manustamine katkestada ning alustada asjakohast antibakteriaalset või seenevastast ravi kuni kontrolli saavutamiseni infektsiooni üle. Arstid peavad olema ettevaatlikud, kaaludes SOLYMBIC'u kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv infektsioon või haigused, mis võivad luua eelsoodumuse infektsioonide tekkeks, sh samaaegne immuunsupressiivsete ravimite kasutamine.

Masked infektsioonid

Adalimumabiga ravitavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, k.a sepsisest, mis tuleneb bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest seeninfektsioonidest, parasiitide või viiruste põhjustatud infektsioonidest või teistest oportunistlikkest infektsioonidest nagu listerioos, legionelloos ja pneumotsüstiit.

Kliinilistes uuringutes täheldatud teised tõsised infektsioonid olid muuhulgas kopsupõletik, püelonefriit, septiline artriit ja septitseemia. Teatatud on hospitaliseerimistest ja surmajuhitudest seoses infektsioonidega.

Tuberkuloos

Adalimumabiga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosist, sh reaktiveerumisest ja uutest tuberkuloosijuhitudest. Teatatud on nii kopsusisese kui ka kopsuvälise (ehk dissemineerunud) tuberkuloosi juhtudest.

Enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga tuleb kõiki patsiente hindama nii aktiivse kui inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama põhjalikku meditsiinilist anamneesi koos küsimustega põetud tuberkuloosi kohta või võimaliku eelneva kokkupuute kohta aktiivse tuberkuloosiga isikutega ning eelneva ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud (nt tuberkuliintest ja röntgenülesvõtte rindkerest; võivad kohalduda kohalikud soovitusel). On soovitatav märkida tehtud uuringud ja nende tulemused patsiendi hoiatuskaardile. Ravimit määravad arstid peavad meeles pidama valenegatiivse tuberkuliintesti võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi SOLYMBIC'uga 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 kogenud arstiga.

Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga rakendada sobivat ravi koos tuberkuloosi ennetava raviga vastavalt kohalikele soovitudele.

Samuti tuleb kaaluda tuberkuloosivastast profülaktilist ravi enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga 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 ei ole kinnitust leidnud.

Vaatamata tuberkuloosi profülaktilisele ravile on adalimumabiga ravitud patsientidel esinenud tuberkuloosi reaktiveerumise juhte. Mõnel patsiendil, kellel on aktiivne tuberkuloos edukalt välja ravitud, on tuberkuloos uuesti tekkinud ravi ajal adalimumabiga.

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

Teised oportunistlikud infektsioonid

Adalimumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone. Neid infektsioone ei ole TNF-antagonistidega ravitavatel patsientidel järjekindlalt ära tuntud ning see on põhjustanud asjakohase ravi hilinemist, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Patsientidel, kellel tekivad nähud ja sümptomid, nagu palavik, halb enesetunne, kaalulangus, higistamine, köha, düspnoe ja/või kopsuinfiltraadid või teised tõsised süsteemsed haigused, koos või ilma kaasuva šokita, tuleks kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni ning SOLYMBIC'u manustamine koheselt lõpetada. Diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi alustamine peab toimuma koostöös arstiga, kes on kogenud invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravis.

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on täheldatud TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga ravitavatel patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen positiivne). Mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga uurida HBV infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel B-hepatiidi uuringutulemus osutub positiivseks, on soovitatav konsulteerida arstiga, kes on pädev B-hepatiidi ravis.

SOLYMBIC'uga 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 ravi SOLYMBIC'uga katkestada ja alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-antagoniste, k.a adalimumabi 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. Ravimit määravad arstid peavad olema ettevatlikud, kaaludes ravi SOLYMBIC'uga kaasuva või hiljuti avaldunud kesk- või perifeerse närvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel; ükskõik millise nimetatud haiguse tekkimisel tuleb kaaluda SOLYMBIC'uga ravi lõpetamist. Intermediaalse uveiidi ja kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste vahel esineb teadaolev seos. Mitteinfektsioosne intermediaalse uveiidiga patsientidele tuleb neuroloogiline uurimine teha enne SOLYMBIC'uga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et hinnata olemasolevate või tekkivate kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste suhtes.

Allergilised reaktsioonid

Tõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga oli kliinilistes uuringutes harva. Aeg-ajalt oli mittetõsiseid allergilisi reaktsioone seoses adalimumabiga. Adalimumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Anafülaktilise reaktsiooni või muu raske allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb SOLYMBIC'ü manustamine koheselt lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Looduslik kumm

Süstli või pen-süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Immunosupressioon

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kontrollitud osas adalimumabi kliinilistes uuringutes TNF-antagonistidega täheldati TNF-antagonistiga ravitud patsientide hulgas arvuliselt rohkem pahaloomulisi kasvaja, k.a lümfoomi, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Neid juhte tekkis siiski harva. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemiajuhtudest 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 kujutasid mitmekesiselt 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. Arvestada tuleb asatiopriini või 6-merkaptopuriini ja SOLYMBIC'ü samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku riskiga. Ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi teket patsientidel, keda ravitakse SOLYMBIC'uga (vt lõik 4.8).

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidega, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kellel on adalimumabiga ravi jätkamisel tekkinud pahaloomuline kasvaja. Seega peab olema eriti ettevaatlik, kaaludes nende patsientide ravi SOLYMBIC'uga (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel, ja eriti neil, 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 SOLYMBIC'uga. Patsientidel, keda ravitakse TNF-antagonistidega, sh adalimumabiga, on teatatud ka melanoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8).

Uurimuslikus kliinilises katses, kus hinnati teise TNF-antagonisti, infliksimabi, kasutamist, täheldati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel rohkem pahaloomulisi kasvaja (peamiselt kopsu- või pea-ja kaelapiirkonnas) infliksimabiga ravi saanud patsientide hulgas

võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus rohkelt suitsetanud. Seetõttu peab olema ettevaatlik TNF-antagonisti määramisel kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ning patsientidele, kellel pahaloomuliste 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 koloskoopiat ja biopsiaid vastavalt kohalikele juhistele.

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-antagonistidega seoses on harva teatatud pantsütopeeniat, sh aplastilise aneemia juhtudest. Adalimumabiga seoses on teatatud hematoloogilise süsteemi kõrvaltoimetest, sh meditsiiniliselt olulisest tsütopeeniast (nt trombotsütopeeniat, leukopeeniat). Kõikidel SOLYMBIC'uga ravitavatel patsientidel tuleb soovitada otsida kohest meditsiinilist abi, kui neil ilmnevad vere düskraasiatega viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Ravi lõpetamist SOLYMBIC'uga tuleks kaaluda tõendatud märkimisväärsete hematoloogiliste kõrvalkalletega patsientidel.

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 SOLYMBIC'uga ravi alustamist.

SOLYMBIC'uga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine (v.a elusvaktsiine). Elusvaktsiinide manustamine vastsündinutele, kes olid emakas eksponeeritud SOLYMBIC'ule, ei ole soovitatav viie kuu jooksul pärast emale manustatud viimast SOLYMBIC'u annust.

Südame paispuudulikkus

Ühe teise TNF-antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse tõusu. Ka adalimumabi kasutatavatel patsientidel on olnud teateid südame paispuudulikkuse süvenemise juhtudest. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientide ravimisel SOLYMBIC'uga peab olema ettevaatlik. Mõõduka või raske südamepuudulikkuse korral on SOLYMBIC vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi SOLYMBIC'uga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad südame paispuudulikkuse uued sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad.

Autoimmuunprotsessid

Ravi SOLYMBIC'uga võib põhjustada autoantikehade teket. SOLYMBIC'uga pikaajalise ravi mõju autoimmuunhaiguste tekkele ei ole teada. Kui patsiendil tekivad pärast ravi SOLYMBIC'uga sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA suhtes, tuleb ravi SOLYMBIC'uga 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 kombinatsioonravi korral anakinra ja teiste TNF-antagonistidega. Seetõttu ei soovitata SOLYMBIC'ut ja anakinrat omavahel kombineerida. (Vt lõik 4.5).

SOLYMBIC'u samaaegset manustamist teiste bioloogiliste modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (nt anakinra ja abatseptiga) või teiste TNF-antagonistidega ei soovitata infektsiooniriski võimaliku suurenemise ning teiste farmakoloogiliste kõrvaltoimete tõttu (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 kirurgilist ravi ravi ajal SOLYMBIC'uga, tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes ja toimida asjakohaselt. Ohutusteave adalimumabiga ravitavate patsientide artroplastia kohta on piiratud.

Peensoole obstruktsioon

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

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus adalimumagiga ravitud patsientide vanuses üle 65 aasta oli suurem (3,7%) kui neil, kes olid nooremad kui 65 aastat (1,5%). Mõned juhud lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb pöörata erilist tähelepanu infektsiooniriskile.

Lapsed

Vt eespool „Vaksineerimised“.

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. Adalimumabi manustamine ilma metotreksaadita viis antikehade suurema tekke, adalimumabi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemiseni (vt lõik 5.1).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised; kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad rasedusest hoidumiseks kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ning jätkama nende kasutamist vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga.

Rasedus

Kliinilised andmed adalimumabi manustamise kohta rasedatele on piiratud.

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

TNF α inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud adalimumab mõjutada normaalseid immuunreaktsioone vastsündinul. SOLYMBIC'ut ei tohi raseduse ajal kasutada.

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

Imetamine

Ei ole teada, kas adalimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt.

Rinnaga toitmine ei ole lubatud vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga, sest inimese immuunglobuliinid erituvad rinnapiima.

Fertiilsus

Puuduvad prekliinilised andmed adalimumabi toime kohta viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Adalimumabi manustamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu SOLYMBIC mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja kasvaja suhtes.

Samuti on adalimumabi kasutamisel teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (k.a sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktiveerumisest ja mitmesugustest vähkkasvajatest (k.a leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakuline lümfoom).

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

Lapsed

Kõrvaltoimed lastel

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgnev kõrvaltoimete loetelu tabelis 3 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 3. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Väga sage	hingamisteede infektsioonid (sealhulgas alumiste ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, sinusiit, farüngiit, nasofarüngiit ja herpesviiruse poolt põhjustatud kopsupõletik)
	Sage	süsteemsed infektsioonid (sh sepsis, kandidiaas ja gripp), sooleinfektsioonid (sealhulgas viiruslik gastroenteriit), naha ja pehmete kudede infektsioonid (sealhulgas paronühhia, tselluliit, impetiigo, nekrotiseeruv fastsiit ja herpes zoster), kõrva infektsioonid, suu infektsioonid (sealhulgas herpes simplex, suu herpes ja hambainfektsioonid), suguteede infektsioonid (sh vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid), kuseteede infektsioonid (sealhulgas põlonefriit), 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⁾

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Teadmata	hepatospleeniline T-rakuline lümfoom ¹⁾ , merkelirakk-kartsinoom (neuroendokriinne naha kartsinoom) ¹⁾
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 taseme tõus
	Sage	hüpokaleemia, kusiha taseme tõus, ebanormaalne vere naatriumi tase, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüpofoosfaatemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	tuju kõikumised (sealhulgas depressioon), ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired*	Väga sage	peavalu
	Sage	paresteesiad (sealhulgas hüpesteesia), migreen, närvijuu 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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	aordianeürism, arterite sulgus, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*	Sage	astma, düsnoe, köha
	Aeg-ajalt	kopsuemboolia ¹⁾ , interstitsiaalne kopsuhaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pneumoniit, pleuraefusioon ¹⁾
	Harv	kopsufibroos ¹⁾
Seedetrakti häired	Väga sage	kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
	Sage	seedetrakti verejooks, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, Sjögreni sündroom
	Aeg-ajalt	pankreatiit, düsfaagia, näo turse
	Harv	soolemulgustus ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired*	Väga sage	maksaensüümide aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	koletsüstiit ja kolelitiaas, maksasteatoos, bilirubiini taseme tõus
	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 uus puhang (sh palmoplantaarne pustuloosne psoriaas) ¹⁾ , urtikaaria, verealumid (sealhulgas purpur), dermatiit (sealhulgas ekseem), küünte murdumine, liighigistamine, alopeesia ¹⁾ , pruritus
	Aeg-ajalt	öine higistamine, armid
	Harv	mitmekujuline erüteem ¹⁾ , Stevensi-Johnsoni sündroom ¹⁾ , angioneurootiline turse ¹⁾ , naha vaskuliit ¹⁾
	Teadmata	dermatomüosiidi sümptomite süvenemine ¹⁾
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	lihas-skeleti valu
	Sage	lihasspasmid (k.a kreatiinfosfokinaasi tõus veres)
	Aeg-ajalt	rabdomüolüüs, süsteemne erütematoosne luupus
	Harv	luupuselaadne sündroom ¹⁾
Neerude ja kuseteede häired	Sage	neerupuudulikkus hematuuria
	Aeg-ajalt	Noktuuria

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Väga sage	süstekoha reaktsioon (sealhulgas süstekoha punetus)
	Sage	valu rindkeres, 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
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	halvenenud kuulmine

* lisainformatsioon on toodud mujal lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8

** sealhulgas avatud jätku-uuringud

¹⁾ sealhulgas spontaansed teated

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiid

Patsientidel, kellele uveiidi raviks manustati adalimumabi iga teisel nädalal, oli ohutusprofiil vastavuses adalimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Olulise tähtsusega kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel tekkisid süstekoha reaktsioonid (punetus ja/või sügelus, verejooks, valu või turse) 12,9% adalimumabiga ravitud patsientidest, võrreldes 7,2% patsientidest, kellele manustati platseebot või toimivat võrdlusravimit. Süstekoha reaktsioonide tõttu ei olnud üldjuhul vaja ravi katkestada.

Infektsioonid

Olulise tähtsusega kontrollitud uuringutes täiskasvanutel ja lastel oli infektsioonide määr adalimumabiga ravitud patsientidel 1,51 patsient-aasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimiga patsientidel 1,46 patsient-aasta kohta. Infektsioonid olid põhiliselt nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit. Enamik patsiente jätkas ravi adalimumabiga pärast infektsiooni taandumist.

Raskekujuliste infektsioonide esinemissagedus oli adalimumabi puhul 0,04 patsient-aasta kohta ja platseebo ning toimiva kontrollravimi puhul 0,03 patsient-aasta kohta.

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Pahaloomulisi kasvajaid ei leitud 249 lapsel 655,6 patsient-aasta kohta adalimumabi uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga (polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja entesiidiga seotud artriit) patsientidel. Lisaks ei leitud pahaloomulisi kasvajaid 192 lapsel 498,1 patsient-aasta kohta adalimumabi uuringutes Crohni tõvega lastel. Adalimumabi uuringus kroonilise naastulise psoriaasiga lastel ei täheldatud pahaloomulisi kasvajaid 77 lapsel 80,0 patsient-aasta kohta.

Adalimumabi olulise tähtsusega, täiskasvanutel teostatud uuringute kontrollitud osades, kestusega vähemalt 12 nädalat, täheldati mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, *hidradenitis suppurativa* 'ga, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja uveiidiga patsientidel pahaloomulisi kasvajaid (v.a lümfoom või mittemelanoom nahavähk) sagedusega (95% usaldusvahemik) 6,8 juhtu (4,4; 10,5) 1000 patsient-aasta kohta 5291 adalimumabiga ravitud patsiendil *versus* 6,3 juhtu (3,4; 11,8) 1000 patsient-aasta kohta 3444 kontrollgrupi patsiendil (ravi mediaanne kestus oli adalimumabiga 4,0 kuud ja kontrollgrupis 3,8 kuud). Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 8,8 juhtu (6,0; 13,0) 1000 patsient-aasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 3,2 juhtu (1,3; 7,6) 1000 patsient-aasta kohta kontrollrühma patsientidel. Nendest nahavähkidest täheldati lamerakulisi kartsinoome sagedusega (95% usaldusvahemik) 2,7 juhtu (1,4; 5,4) 1000 patsient-aasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 0,6 (0,1; 4,5) juhtu 1000 patsient-aasta kohta kontrollrühma patsientidel. Lümfoomide tekkesagedus (95% usaldusvahemik) oli 0,7 juhtu (0,2; 2,7) 1000 patsient-aasta kohta adalimumabiga ravitud patsientidel ja 0,6 juhtu (0,1; 4,5) 1000 patsient-aasta kohta kontrollrühma patsientidel.

Kombineerides nende kliiniliste uuringute kontrollitud osade andmed ja adalimumabi lõppenud jätku-uuringute andmed mediaanse kestusega ligikaudu 3,3 aastat, mis hõlmavad 6427 patsienti summaarse ravi kestusega üle 26 439 patsient-aasta, on pahaloomuliste kasvajate (v.a lümfoomid või mittemelanoom nahavähid) tekkesagedus ligikaudu 8,5 juhtu 1000 patsient-aasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide tekkesagedus on ligikaudu 9,6 juhtu 1000 patsient-aasta kohta ja lümfoomide tekkesagedus ligikaudu 1,3 juhtu 1000 patsient-aasta kohta.

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on ajavahemikus 2003.a. jaanuar kuni 2010.a. detsember pahaloomuliste kasvajate tekkesagedus peamiselt reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 2,7 juhtu 1000 patsient-aasta kohta. Mittemelanoomsete nahavähkide ja lümfoomide tekkesagedused on vastavalt ligikaudu 0,2 ja 0,3 juhtu 1000 patsient-aasta 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% adalimumabiga ravitud patsientidest ning 8,1% platseebot ja kontrollravi saanud patsientidest, kellel antikehad enne uuringut puudusid. Kahel patsiendil 3441-st, keda raviti adalimumabiga kõikides reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi uuringutes, ilmnesid esmaselt tekkinud luupusetaolisele sündroomile viitavad kliinilised nähud. Patsiendid paranesid pärast ravi ärajätmist. Ühelgi patsiendil ei tekkinud luupusnefriiti ega kesknärvisüsteemi sümptomeid.

Maksa ja sapiteede reaktsioonid

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

Adalimumabi 3. faasi kontrollitud uuringutes juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastastel patsientidel ja entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastel patsientidel tekkis ALAT

aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 6,1% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 1,3% kontrollrühma patsientidest. Enamik ALAT aktiivsuse tõuse tekkis kaasuva ravi korral metotreksaadiga. Adalimumabi 3. faasi uuringus juveniilse polüartikulaarse idiopaatilise artriidiga 2 kuni < 4 aastastel lastel ei tõusnud ALAT aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrollitud 3. faasi uuringutes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, mille kontrollperioodi kestus oli vahemikus 4...52 nädalat, tekkis ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,9% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,9% kontrollravi saanud patsientidest.

Adalimumabi 3. 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, tekkis ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 2,6% (5/192) patsientidest, kellest 4 said ravi alguses samaaegselt immunosuppressante.

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

Adalimumabi 3. faasi uuringus naastulise psoriaasiga lastel ei tõusnud ALAT aktiivsus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri.

Adalimumabi kontrollitud kliinilistes uuringutes (algannus 0-nädalal 160 mg ja 2. nädalal 80 mg, järgnevalt 40 mg igal nädalal, alates 4. nädalast) *hidradenitis suppurativa* 'ga patsientidel, kontrollperioodi kestusega 12...16 nädalani tekkis ALAT aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri 0,3% adalimumabiga ravitud patsientidest ja 0,6% kontrollravi saanud patsientidest.

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

Kõikide näidustuste korral olid kliinilistes uuringutes tõusnud ALAT aktiivsusega patsiendid asümptomaatilised ning enamikul juhtudel oli tõus mööduv ja taandus ravi jätkamisel. Turuletulekujärgselt on adalimumabiga ravitavatel patsientidel siiski teatatud nii maksapuudulikkusest kui ka vähem rasketest maksatalitluse 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 infektsioonsete kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust kui ainult adalimumabi manustamise korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

SOLYMBIC on bioloogiliselt sarnane ravim. Detailne info on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

CRV taseme kiiret langust pärast ravi adalimumabiga täheldati ka polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja *hidradenitis suppurativa* ga patsientidel. Crohni tõvega patsientidel täheldati põletikumarkereid sisaldavate rakkude hulga vähenemist käärsooles, sh TNF α taseme märkimisväärtset langust. Soole limaskestas 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 juhuliskustatud, topeltpime meetodil hästi kontrollitud uuringus. Mõnedel patsientidel oli ravi kestus kuni 120 kuud.

RA uuringus I osales 271 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile ja kellel metotreksaadi igapäevaste annuste 12,5...25 mg (10 mg metotreksaadi talumatuse korral) toime oli olnud ebapiisav ja kelle igapäevane metotreksaadi annus olid muutumatu (10...25 mg). Uuringu käigus manustati 20, 40 või 80 mg adalimumabi või platseebot igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

RA uuringus II osales 544 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel ei olnud ravivastust vähemalt ühele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile. Igal teisel nädalal manustati naha alla 20 või 40 mg adalimumabi; platseebot manustati vahepealsetel nädalatel või iga nädal 26 nädala jooksul; platseebot manustati kord nädalas sama kaua. Teiste haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimite kasutamine ei olnud lubatud.

RA uuringus III osales 619 mõõduka või raske ägeda reumatoidartriidiga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kelle ravivastus metotreksaadi annustega 12,5...25 mg oli olnud ebapiisav või kes ei talunud metotreksaadi annuses 10 mg üks kord nädalas. Selles uuringus oli kolm rühma: esimeses manustati

platseebot üks kord nädalas 52 nädala jooksul; teises 20 mg adalimumabi üks kord nädalas 52 nädala jooksul, kolmandas 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal ja platseebot 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 või 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 manustama 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 (keskmise haiguse kestus vähem kui 9 kuud). Selles uuringus hinnati 104 nädala jooksul adalimumabi (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ja metotreksaadi kombinatsioonravi, adalimumabi monoterapia (manustatuna annuses 40 mg igal teisel nädalal) ning metotreksaadi monoterapia efektiivsust nähtude ja sümptomite vähenemises ning liigesekahjustuse progresseerumise määras reumatoidartriidi korral. Pärast esimese 104 nädala täitumist kaasati 497 patsienti avatud jätku-faasi, kus adalimumabi manustati annuses 40 mg igal teisel nädalal kuni 10 aasta jooksul.

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

ACR vastus

ACR 20, 50 ja 70 vastuse saavutanud adalimumabiga ravitud patsientide protsent oli ühtiv RA uuringutes I, II ja III. Tabelis 4 on esitatud 40 mg igal teisel nädalal manustamise tulemused.

Tabel 4. ACR vastused 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	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kuud	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kuud	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kuud	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kuud	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg adalimumabi manustamine igal teisel nädalal

^c MTX = metotreksaat

**p < 0,01; adalimumab versus platseebo

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

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

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

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

RA uuringus V, mis viidi läbi varajase reumatoidartriidiga patsientidel, kellele ei olnud eelnevalt metotreksaati manustatud, saavutati adalimumabi ja metotreksaadi kombinatsioonraviga kiiremini märkimisväärselt suuremad ACR vastused kui metotreksaadi monoterapija ja adalimumabi monoterapija korral 52. nädalal ning saavutatud vastused püsisid stabiilsetena 104. nädalani (vt tabel 5).

Tabel 5. ACR vastused RA uuringus V (protsent patsientidest)

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

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

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

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

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

52. nädalaks saavutasid kliinilise remissiooni ($\text{DAS28} < 2,6$) 42,9% patsientidest, kes kasutasid adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, võrrelduna 20,6% patsientidest, kes manustasid monoterapijana metotreksaati ning 23,4% patsientidest, kes manustasid adalimumabi monoravimina. Adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi oli nii kliiniliste kui statistiliste näitajate poolest üle metotreksaadi ($p < 0,001$) ja adalimumabi monoterapiast ($p < 0,001$), saavutades haiguse madala taseme patsientidel, kellel oli hiljuti diagnoositud mõõdukas kuni raske reumatoidartriit. Vastus kahele monoterapiavormile oli sarnane ($p = 0,447$).

Radiograafiline vastus

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

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

Tabel 6. Keskmised radiograafilised muutused 12 kuu jooksul RA uuringus III

	Platseebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg igal teisel nädalal	Platseebo/MTX- adalimumab/MTX (95% usaldusvahemik ^b)	p-väärtus
Sharpi koguskoor	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiooniskoar	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 7).

Tabel 7. Keskmised radiograafilised muutused 52. nädalal RA uuringus V

	MTX n=257 (95% usaldus- vahemik)	Adalimumab n=274 (95% usaldus- vahemik)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% usaldus- vahemik)	p- väärtus ^a	p- väärtus ^b	p- väärtus ^c
Sharpi koguskoor	5,7 (4,2...7,3)	3,0 (1,7...4,3)	1,3 (0,5...2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiooni- skoar	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 monoteeraapia ja adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi tulemuste paariviisilist võrdlemist, kasutades Mann-Whitney U testi;

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

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

Pärast 52 nädalat ja 104 nädalat kestnud ravi oli haiguse progressioonita (muutus algväärtusest modifitseerituna Sharp Koguskooris ≤ 0,5) patsientide protsent märkimisväärselt suurem adalimumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (vastavalt 63,8% ja 61,2%),

võrrelduna metotreksaadi monoravi saanud (vastavalt 37,4% ja 33,5%, $p < 0,001$) ning adalimumabi monoravi 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 algupärasel, adekvaatses ja hästi kontrollitud uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hindamiseks tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*-HAQ) puude indeksit, mis oli RA uuringu III 52. nädala eelnevalt määratletud esmane tulemusnäitaja. Kõik adalimumabi annused/skeemid kõigis neljas uuringus näitasid platseeboga võrreldes HAQ puude indeksi statistiliselt oluliselt suuremat paranemist lähteväärtusest 6. kuuni ning RA uuringus III täheldati sama 52. nädalal. Tervise lühiküsimustiku (*Short Form Health Survey* -SF 36) tulemused toetavad neid leide 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 püsis enamusel uuritavatest, kes saavutasid füüsilise funktsiooni paranemise ja jätkasid ravi, säilitasid paranemise avatud ravi 520 nädala (120 kuu) kestel. Elukvaliteedi paranemist mõõdeti kuni 156. nädalani (36 kuud) ja paranemine püsis selle aja jooksul.

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

Entesiidiga seotud artriit

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus 46 lapsel (vanuses 6...17 eluaastat), kellel oli mõõdukas entesiidiga seotud artriit. Patsiendid said juhuvaliku alusel 12 nädala jooksul igal teisel nädalal kas adalimumabi arvestusega 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg, või platseebot. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud periood, mille jooksul patsientidele manustati veel kuni 192 nädala jooksul adalimumabi igal teisel nädalal subkutaanselt annuses 24 mg/m² kehapiinna kohta, maksimaalselt kuni 40 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aktiivse artriidi nähtudega (paistetud, mille põhjuseks ei olnud liigese deformatsioon või liigesed, mille liikuvus on piiratud pluss valu ja/või valulikkus) liigeste arvu protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Adalimumabi rühmas oli keskmine protsentuaalne vähenemine -62,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -88,9%) ja platseeborühmas -11,6% (protsentuaalse muutuse mediaan: -50,0%). Aktiivse artriidiga liigeste arvu vähenemine jäi püsima ka avatud faasi jooksul kuni 156. nädalani 26-l uuringus jätkanud adalimumabi rühma patsiendil 31-st (84%). Suuremal osal patsientidest esines, küll mitte statistiliselt olulisel määral, kliiniline paranemine teiste tulemusnäitajate osas nagu entesiidikollete arv, valulike liigeste arv, paistes liigeste arv, laste ACR 50 vastus ja laste ACR 70 vastus.

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 topelt-pimedas, platseebokontrolliga uuringus (ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*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 topelt-pimedates statistilistes analüüsides käsitleti neid kui ravile mittevastanud.

315 patsiendiga suurema AS uuringu I tulemused näitasid, et võrreldes platseeboga toimus adalimumabiga ravitud patsientidel statistiliselt oluline anküloseeriva spondüliidi nähtude ja sümptomite paranemine. Esmalt täheldati olulist vastust 2. nädalal ning see püsis läbi 24 nädala (Tabel 8).

Tabel 8. 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 anküloseeriva spondüliidi hinnangud;

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

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

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

Radiograafilise AS leiuta aksiaalne spondüloartriit

Ühes randomiseeritud 12-nädalases topelt-pimemetodil platseebokontrolliga uuringus aktiivse mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidiga (ravieelselt oli keskmine haiguse aktiivsuse skoor [*Bath*

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] adalimuambiga ravitud patsientidel 6,4 ja platseebot saanud patsientidel 6,5) patsientidel, kellel puudus piisav ravivastus MSPVA-de suhtes või esines talumatust vähemalt ühe MSPVA suhtes või vastunäidustus MSPVA-de kasutamiseks, hinnati 185 patsiendil ravi, mille jooksul manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal.

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 mitteradiograafilise aksiaalse spondüloartriidi nähtude ja sümptomite olulist paranemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga (vt tabel 9).

Tabel 9. Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga aksiaalse SpA uuringus

Ravivastus topeltpimefaasis 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 ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society;

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score;

^d keskmine muutus võrreldes ravieelsega;

^e n=91 platseebo ja n=87 adalimumab;

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

^g n=73 platseebo ja n=70 adalimumab;

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada;

ⁱ n=84 platseebo ja adalimumab;

^j n=82 platseebo ja n=85 adalimumab;

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

Avatud jätku-uuringus püsis sümptomite ja nähtude paranemine adalimumabi manustamise korral 156. nädalani.

Põletiku inhibeerimine

Oluline põletikunähtude paranemine, mõõdetuna hs-CRV ja niuderistluuliigeste ning lülisamba MRT abil, püsis adalimumabiga ravitud patsientidel vastavalt nädalateni 156 (CRV) 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 algtaasemega võrreldes. Tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni paranemine püsis avatud jätku-uuringus ka 156. nädalal.

Psoriaatiline artriit

Mööduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidele manustati adalimumabi annuses 40 mg igal teisel nädalal kahes platseebokontrolliga uuringus, PsA uuringud I ja II. PsA uuring I kestis 24 nädalat ning hõlmas 313 täiskasvanud patsienti, kelle vastus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete jäi ebapiisavaks (ligikaudu 50% nendest patsientidest kasutasid metotreksaati). PsA uuring II kestis 12 nädalat ning hõlmas 100 patsienti, kelle vastus ravile haigust moduleerivate antireumaatiliste ravimitega jäi ebapiisavaks. Pärast mõlema uuringu lõppu liitusid 383 patsienti avatud jätku- uuringuga, kus manustati 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

Uuritud patsientide väikese arvu tõttu puuduvad küllaldased tõendid adalimumabi efektiivsusest anküloseeriva spondüliidi-laadse psoriaatilise artropaatiaga patsientidel.

Tabel 10. ACR vastus platseebokontrolliga psoriaatilise artriidi uuringutes (protsent patsientidest)

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%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. nädal	4%	36%***	2%	25%***
24. nädal	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nädal	1%	20%***	0%	14%*
24. nädal	1%	23%***	N/A	N/A

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

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

N/A - ei ole kohaldatav

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

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

Ravi adalimumabiga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse süvenemist platseeboga võrreldes, mõõdetuna lähteväärtuselt keskmise mTSS järgi (keskväärtus ± 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% ei ilmnenud radiograafilist kahjustuse süvenemist ka 144 ravinädala jooksul. Adalimumabiga ravitud patsientidel esines, võrreldes platseeboga 24. ravinädalal, statistiliselt oluline paranemine füüsilises funktsioonis, hinnatuna HAQ ja tervise lühiküsimustiku (SF 36) alusel. Paranenud füüsiline funktsioon säilis avatud jätku-uuringus kuni 136 nädalat.

Psoriaas

Adalimumabi efektiivsust ja ohutust uuriti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid kroonilist psoriaasi (BSA esinemissagedus oli $\geq 10\%$ 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 efektiivsust ja ohutust uuriti samuti täiskasvanud patsientidel, kes põdesid mõõdukat kuni raskekujulist 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 manustasid 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 avatud uuringus manustama 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 manustasid 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) algtase 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 manustasid platseebo, MTX 7,5 mg algannuse ja edasi järjest suuremaid raviannuseid kuni 12. nädalani, maksimaalse annuseni 25 mg või algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates ühest nädalast pärast algannuse manustamist) 16 nädala jooksul. Adalimumabi ja MTX ravikuuride võrdlusandmeid enam kui 16 nädala kohta ei ole. Patsientidel, kes said MTX'i ning saavutasid $\geq$ PASI 50 tulemuse 8. ja/või 12. ravinädalal, ei tõstetud järgnevalt enam raviannust. Kõiki ravigruppe läbivalt keskmine PASI algtase oli 19,7 ja PGA algtase tulemus varieerus “kerge” (<1%) “mõõdukani” (48%) “raskeni” (46%) ja “väga raskeni” (6%).

Psoriaasiuuringute 2. ja 3. faasis osalenud patsiendid olid sobivad avatud jätku-uuringusse, kus manustati adalimumabi vähemalt 108 lisanädala jooksul.

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

Tabel 11. 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 protsent, kes saavutasid PASI 75 vastuse, on leitud kui kaalutletud keskmine;

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

Tabel 12. 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 versus platseebo;

^b p<0,001 adalimumab versus metotreksaat;

^c p<0,01 adalimumab versus platseebo;

^d p<0,05 adalimumab versus metotreksaat.

Psoriaasi uuringus I koges “piisava ravivastuse kadumist” (PASI skoor pärast 33. nädalat ja edaspidi või enne 52. nädalat, mille tulemuseks oli PASI < 50 ravivastus ravieelse skooriga võrreldes, koos PASI skoori suurenemisega minimaalselt 6 punkti võrra, võrreldes 33. nädala skooriga) 28% patsientidest, kellel oli ravivastus PASI 75 ja kes randomiseeriti uuesti platseeborühma 33. nädalal, võrreldes 5% patsientidest, kes jätkasid ravi adalimumabiga, $p < 0,001$. Kõigist patsientidest, kellel kadus adekvaatne ravivastus pärast uuesti randomiseerimist platseebola ja kes seejärel osalesid avatud jätku-uuringus, saavutasid PASI 75 tulemuse 38% (25/66) ja 55% (36/66) vastavalt pärast 12 ja 24 nädalat kestnud korduvravikuuri.

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

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

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

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

Psoriaasi uuring III (REACH) võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 72 patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket kroonilist naastulist psoriaasi koos kaasuva käte ja/või jalgade psoriaasiga. Patsiendid manustasid 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 arv adalimumabi kasutanud patsiente käte ja/või jalgade jaoks PGA taseme “puhas” või “peaaegu puhas”, võrreldes platseeboga (vastavalt 30,6% versus 4,3% ($P = 0,014$)).

Psoriaasi uuring IV võrdles adalimumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga 217 täiskasvanud patsiendil, kes põdesid mõõdukat kuni rasket küünte psoriaasi. Patsiendid manustasid algannuse 80 mg adalimumabi ja järgnevalt 40 mg igal teisel nädalal (alates järgmisest nädalast pärast algannuse manustamist) või platseebot 26 nädala jooksul, millele omakorda järgnes avatud ravi adalimumabiga veel 26 nädala jooksul. Küünte psoriaasi hindamiste hulka kuulusid küünte psoriaasi raskuse modifitseeritud indeks (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), arsti üldhinnang sõrmeküünte psoriaasile (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ja küünte psoriaasi raskuse indeks (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI; vt tabel 13). Adalimumabiga täheldati ravi efektiivsust küünte psoriaasiga patsientidel, kelle nahk oli haigusest haaratud erineval määral ($BSA \geq 10\%$ [60% patsientidest] ning $BSA < 10\%$ ja $\geq 5\%$ [40% patsientidest]).

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

Tulemusnäitaja	Nädal 16 Platseebokontrolliga		Nädal 26 Platseebokontrolliga		Nädal 52 Avatud
	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Platseebo N=108	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=109	Adalimumab 40 mg igal teisel nädalal N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhas/minimaalne ja paranemine ≥ 2 raskusastme võrra (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Sõrmeküünete 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 ilmnas dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) statistiliselt oluline paranemine 26. nädalal võrreldes platseeboga.

Naastuline psoriaas lastel

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

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

Tabel 14. 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% (15 inimesel 19-st) ja PGA „puhas“ või „minimaalne“ 52,6% (10 inimesel 19-st).

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

12. ravinädalal saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk adalimumabiga ravitud patsiente HiSCRi. Uuringus HS-II koges 12. ravinädalal oluliselt suurem hulk patsiente kliiniliselt olulist HS-ga seotud nahavalu vähenemist (vt tabel 15). Adalimumabiga ravitud patsientide risk haiguse ägenemiseks esimese 12 ravinädala jooksul oli oluliselt väiksem.

Tabel 15. Tõhususe tulemused 12. ravinädalal HS uuringutes I ja II

	HS I uuring		HS II uuring	
	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal	Platseebo	Adalimumab 40 mg igal nädalal
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> 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, kelle HS-ga seotud nahavalu hinnang oli ≥ 3 , põhinedes arvulisel hinnanguskaalal 0 - 10; 0 = nahavalu ei ole, 10 = raskeim kujutletav nahavalu.

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

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

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

Tabel 16. Patsientide hulk^a, kes saavutasid HiSCR^b 24. ja 36. ravinädalal pärast adalimumabi iganädalase ravi muutmist 12. nädalal

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

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

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

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

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

Crohni tõbi

Adalimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati rohkem kui 1500-l mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuse indeks (*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) ≥ 220 ja ≤ 450) randomiseeritud topeltblinddates 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 I) 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. Esmast ravivastust mitteandnud patsiendid arvati uuringutest välja ja seetõttu neid patsiente edasi ei hinnatud.

Kliinilise paranemise jätkumist hinnati CD uuringus III (CHARM). CD uuringus III said 854 patsienti avatud ravina 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 2. nädalal. 4. nädalal said patsiendid juhuslikkuse alusel 40 mg igal teisel nädalal, 40 mg igal nädalal või platseebot, kogu uuringu kestus oli 56 nädalat. Patsiendid, kes said kliinilise vastuse (vähenemine CDAI $\geq$ 70) 4. nädalal stratifitseeriti ja analüüsiti eraldi nendest, kellel 4. nädalaks ei olnud kliinilist vastust. Kortikosteroidi annust lubati graduaalselt vähendada pärast 8. nädalat.

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

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

	CD uuring I: infliksimabiga eelnevalt ravimata patsiendid			CD uuring II: infliksimabiga eelnevalt ravitud patsiendid	
	Platseebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Platseebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. nädal					
Kliiniline paranemine	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliiniline ravivastus (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD uuringus III oli 4. nädalal 58% (499/854) patsientidest kliiniline vastus ja neid hinnati esmases analüüsis. Nendest, kellel ilmnis ravivastus 4. nädalaks, olid 48% eelnevalt saanud teist TNF-antagonisti. Paranemise ja ravivastuse määrade säilimine on toodud tabelis 18. Kliinilise paranemise tulemused jäävad suhteliselt konstantseks olenemata eelnevast kokkupuutest TNF-antagonistidega.

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

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

	Platseebo	40 mg adalimumabi igal teisel nädalal	40 mg adalimumabi igal nädalal
26. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	17%	40%*	47%*
Kliiniline vastus (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel $\geq$ 90 päeva ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nädal	N=170	N=172	N=157
Kliiniline paranemine	12%	36%*	41%*
Kliiniline vastus (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patsiendid steroididevabal paranemisel $\geq$ 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% adalimumabiga ravitud 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, mis kestis kauem kui 12 nädalat, ei andnud tulemuseks märkimisväärselt rohkem ravivastuseid (vt lõik 4.2).

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

Elukvaliteet

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

Crohni tõbi lastel

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

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

4. nädalal randomiseeriti uuritavad 1:1 vahekorras saama ravi vastavalt nende kehamassile kas madala annuse või standardannuse säilitusskeemi järgi nagu on toodud tabelis 19.

Tabel 19. 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 20. Kortikosteroidide või immunomodulaatorite katkestamise määrad on toodud tabelis 21.

Tabel 20. Laste CD uuring PCDAI kliiniline paranemine ja ravivastus

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

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

Tabel 21. 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 ravi adalimumabiga oli 74,0% (37/50) 50-st uuringus jätkavast patsiendist endiselt kliinilises remissioonis ja 92,0%-l (46/50) patsientidest püsis kliiniline ravivastus PCDAI skoori põhjal.

Haavandiline koliit

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

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

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

Patsiendid, kelle ravi alustati adalimumabi 160/80 mg 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 22.

Tabel 22. 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%*
Remissioon ilma steroidideta ≥ 90 päeva ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. ja 52. nädal		
Püsiv ravivastus	12%	24%**
Püsiv paranemine	4%	8%*
Püsiv limaskesta paranemine	11%	19%*

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

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

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

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

^a nendest, kes saavad baasraviks kortikosteroide.

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

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

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

Haiqlaravi sagedus

52 nädalat kestnud uuringute UC-I ja UC-II jooksul täheldati, et adalimumab-harus oli platseeboga võrreldes vähem nii mis tahes põhjusel hospitaliseerimisi kui ka haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi. Mis tahes põhjusel hospitaliseerimiste sagedus oli adalimumab-rühmas 0,18 ühe patsient-aasta kohta *versus* 0,26 ühe patsient-aasta kohta platseeborühmas; vastavad näitajad haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste puhul olid 0,12 ühe patsient-aasta kohta *versus* 0,22 ühe patsient-aasta kohta.

Elukvaliteet

Uuringus UC-II saavutati adalimumabiraviga 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). Patsientidele manustati platseebot või adalimumabi algannuses 80 mg, millele järgnes 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Lubatud oli ühe mittebioloogilise immunosuppressandi stabiilsete annuste samaaegne kasutamine.

Uuringus UV I hinnati 217 patsienti, kel oli aktiivne uveiid vaatamata ravile kortikosteroididega (suukaudne prednisoon annuses 10...60 mg ööpäevas). Kõikidele patsientidele manustati uuringusse kaasamisel 2 nädala vältel prednisooni standardannuses 60 mg ööpäevas, millele järgnes kohustuslik annuse järk-järguline vähendamine kortikosteroidi täieliku ärajätmisega 15. nädalal.

Uuringus UV II hinnati 226 inaktiivse uveiidiga patsienti, kes 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.

Kliiniline ravivastus

Mõlemast uuringust saadud tulemused näitasid ravi ebaõnnestumise riski statistiliselt olulist vähenemist adalimumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 23). Mõlemad uuringud näitasid adalimumabi varajast ja püsivat toimet ravi ebaõnnestumise määrale võrreldes platseeboga (vt joonis 1).

Tabel 23. Aeg ravi ebaõnnestumiseni uuringutes UV I ja UV II

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

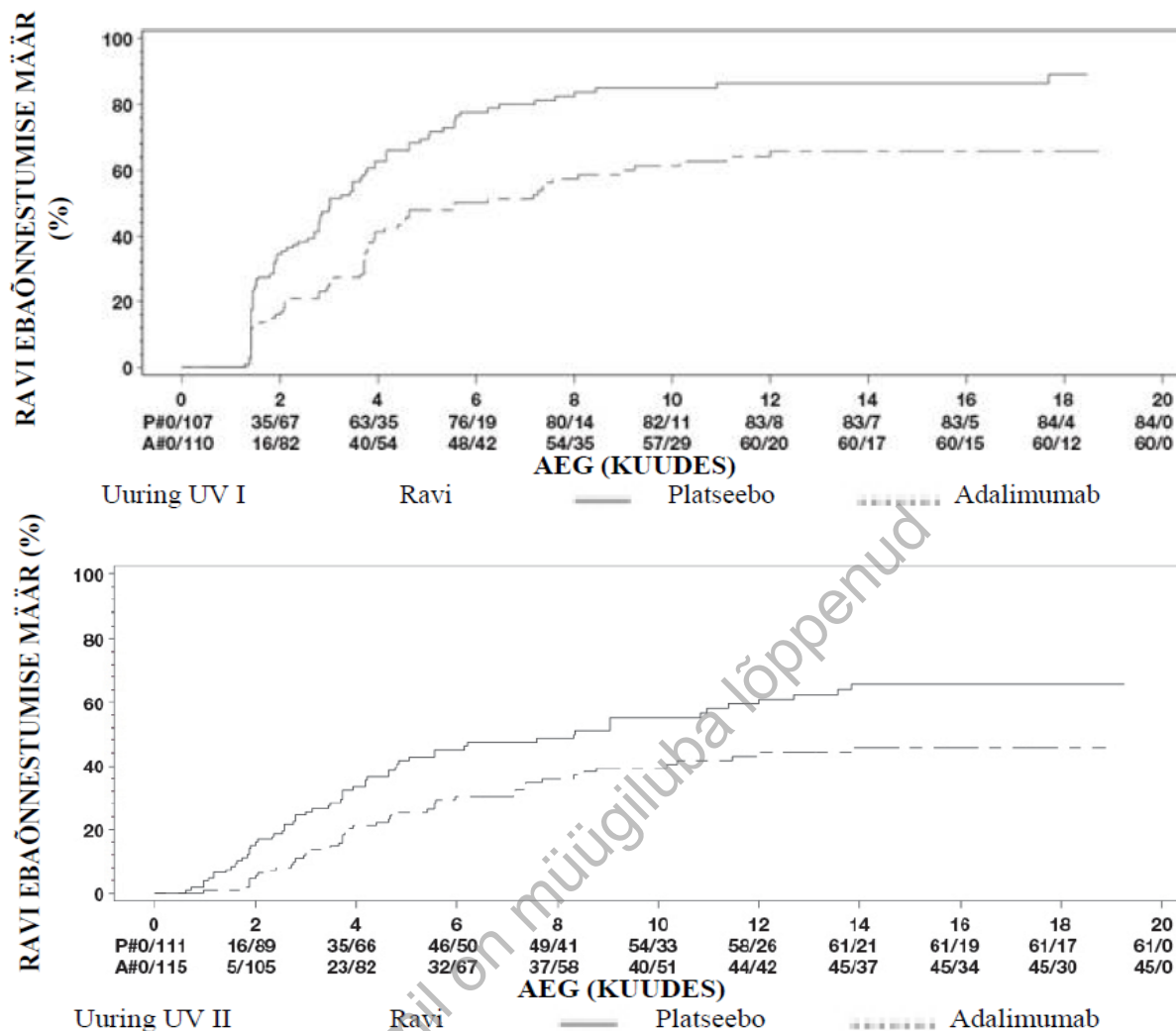
Märkus: ravi ebaõnnestumine 6. nädalal või pärast seda (uuring UV I) või 2. nädalal või pärast seda (uuring UV II) arvestati juhtumina. Väljalangemised muudel põhjustel kui ravi ebaõnnestumine tsenseeriti väljalangemise ajal.

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

^b 2-poolne P-väärtus logaritmilisest astaktestist.

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

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



Märkus: P# = platseebo (juhtumite arv/ohustatute arv); A# = 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 417 uuritavast leiti 46 olevat mittesobivad (nt tekkisid sekundaarsed tüsistused diabeetilisele retinopaatialle, katarakti operatsiooni või vitrektoomia tõttu) ning välistati efektiivsuse põhianalüüsist. Allesjäänud 371 patsiendist 276 hinnatavat patsienti läbisid 78-nädalase avatud ravi adalimumabiga. Jälgimisandmete alusel olid 222 patsienti (80,4%) 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 184 patsienti (66,7%) olid haiguse latentsses faasis ilma steroidravita. Parim korregeeritud nägemisteravus oli kas paranenud või püsis samal tasemel (halvenemine < 5 tähte) 88,4% silmades 78. nädalal. Patsientidest, kes lahkusid uuringust enne 78. nädalat, tegi 11% seda kõrvaltoimete tõttu ning 5% ebapiisava ravivastuse tõttu adalimumabile.

Elukvaliteet

Mõlemas kliinilises uuringus mõõdeti patsiendi kirjeldatud tulemusi nägemisega seotud funktsioneerimise suhtes, kasutades NEI VFQ-25. Enamik alamskoore olid arvuliselt adalimumabi kasuks statistiliselt oluliste keskmiste erinevustega üldise nägemise, silmavalu, lähinägevuse, vaimse

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

Immunogeensus

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada adalimumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi ja mitteinfektsioosse uveidi näidustuse korral, teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

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

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

Pärast subkutaanselt manustamist 24 mg/m² (kuni maksimaalselt 40 mg) igal teisel nädalal entesiidiga seotud artriidiga 6...17-aastastele patsientidele olid adalimumabi keskmised minimaalsed püsikontsentratsioonid seerumis (mõõdetud 24. nädalal) adalimumabi manustamisel ilma kaasuva metotreksaadita $8,8 \pm 6,6$ µg/ml ning kombinatsioonis metotreksaadiga $11,8 \pm 4,3$ µg/ml.

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

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

Hidradenitis suppurativa 'ga patsientidel saavutati adalimumabi annusega 160 mg 0-nädalal, millele järgnes 80 mg 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 7...8 µg/mL teisel ja neljandal nädalal. Keskmine minimaalne püsikontsentratsioon 40 mg adalimumabi iganädalase manustamise raviskeemi korral 12...36. nädalal oli ligikaudu 8...10 µg/mL.

Crohni tõvega patsientidel saavutatakse induktiooniperioodil adalimumabi küllastusannusega 80 mg 0-nädalal, millele järgneb 40 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 5,5 µg/ml. Induktsiooniperioodil saavutatakse adalimumabi küllastusannusega 160 mg 0-nädalal, millele järgneb 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalne

kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 µg/ml. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 7 µg/ml täheldati Crohni tõvega patsientidel, kellele manustati säilitusannusena 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Uuritavatel, kes jätkasid randomiseeritud ravi, oli adalimumabi keskmine ($\pm$ SD) minimaalne tase 52. nädalal 9,5 $\pm$ 5,6 µg/ml standardannuse grupis ja 3,5 $\pm$ 2,2 µg/ml madala annuse grupis. Keskmine minimaalne tase püsis uuritavatel, kes jätkasid adalimumabravi 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 induktsioonperioodi jooksul küllastusannusega 160 mg adalimumabi 0-nädalal, millele järgneb annus 80 mg adalimumabi 2. nädalal, adalimumabi minimaalsed seerumi kontsentratsioonid ligikaudu 12 µg/ml. Keskmist püsikontsentratsiooni minimaalset taset ligikaudu 8 µg/ml täheldati haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusannust 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal.

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

Eritumine

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

Maksa-või neerukahjustus

Adalimumabi ei ole uuritud maksa-või neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape;
sahharoos;
polüsorbaat 80;
naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks);
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Üksikut süstlit või pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Hoida süstlit või pen-süstlit valguse eest kaitstult ja hävitada, kui ei ole ära kasutatud 14 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis

0,4 ml süstelahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolb (bromobutüülkumm) ja roostevabast terasest nõel koos nõelakattega (termoplastiline elastomeer). Süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist (lateksi derivaat; vt lõik 4.4).

Pakendi suurus on üks süstel.

SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis

0,8 ml süstelahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolb (bromobutüülkumm) ja roostevabast terasest nõel koos nõelakattega (termoplastiline elastomeer). Süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist (lateksi derivaat; vt lõik 4.4).

Pakendi suurused on üks, kaks, neli ja kuus süstlit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis

0,8 ml süstelahust sisaldav süstel (I tüüpi klaas) pen-süstlis patsiendile mugavaks kasutamiseks. Pen-süstel on ühekordselt kasutatav mehaaniline süstevahend ravimi süstimiseks. Pen-süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist (lateksi derivaat; vt lõik 4.4).

Pakendi suurused on üks, kaks, neli ja kuus pen-süstlit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Detailsed juhised on antud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis

EU/1/16/1163/001 – 1 süstliga pakend

SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/16/1163/002 – 1 süstliga pakend

EU/1/16/1163/003 – 2 süstliga pakend

EU/1/16/1163/004 – 4 süstliga pakend

EU/1/16/1163/005 – 6 süstliga pakend

SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/16/1163/006 – 1 pen-süstliga pakend

EU/1/16/1163/007 – 2 pen-süstliga pakend

EU/1/16/1163/008 – 4 pen-süstliga pakend

EU/1/16/1163/009 – 6 pen-süstliga pakend

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Iirimaa

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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 ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Solymbic'u turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima teavituspigrammi sisu ja vormi, k.a teabedastusmeetodi ja –viisi ning pigrammi kõik teised aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Solymbic'ut turustatakse, varustatakse kõik tervishoiutöötajad, kes võivad Solymbic'ut välja kirjutada, järgneva teavituspaketiga:

- teavitusmaterjal arstile,
- teavitusmaterjal patsiendile.

Teavitusmaterjal arstile peab sisaldama järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- juhised tervishoiutöötajatele,
- patsiendi hoiatuskaart.

Juhised tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- asjakohane ohutusteave tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide; südame paispuudulikkuse; demüeliniseeriva haiguse ja pahaloomuliste kasvaja kohta, mida peavad käsitlema riski minimeerimise lisameetmed (nt tõsidus, raskusaste, sagedus, algusaeg, kõrvaltoime pöördumus kohaldatavusel).

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist põhisõnumeid:

- hoiatusõnum tervishoiutöötajatele, kes patsienti ükskõik mis ajal ravivad (k.a erakorralise meditsiini osakonnas), et patsient saab ravi Solymbic'uga;
- ravi Solymbic'uga võib suurendada tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide; südame paispuudulikkuse; demüeliniseeriva haiguse ja pahaloomuliste kasvaja riski;
- ohutusprobleemide tunnused või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiutöötaja poole;
- ravimi väljakirjutaja kontaktandmed.

Patsiendi teabematerjal peab sisaldama

- patsiendi infolehte.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.
1 süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab lateksit. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1163/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

SOLYMBIC 20 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D vöötkood, mis sialdab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

SOLYMBIC 20 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,4 ml

6. MUU

Ravimil on müügilõppa lõppenud

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

SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel.

2 süstlit.

4 süstlit.

6 süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab lateksit. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1163/002 1 pakend
EU/1/16/1163/003 2 pakend
EU/1/16/1163/004 4 pakend
EU/1/16/1163/005 6 pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

SOLYMBIC 40 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D vöötкод, mis sialdab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

SOLYMBIC 40 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

Ravimil on müügilõppa lõppenud

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

SOLYMBIC 40 mg süstelahus pen-süstlis
adalimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 SureClick pen-süstel.

2 SureClick pen-süstlit.

4 SureClick pen-süstlit.

6 SureClick pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab lateksit. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1163/006 1 pakend
EU/1/16/1163/007 2 pakend
EU/1/16/1163/008 4 pakend
EU/1/16/1163/009 6 pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

SOLYMBIC 40 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D vöötкод, mis sialdab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

SOLYMBIC 40 mg süstelahus
adalimumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

Ravimil on müügilõppa lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

SOLYMBIC 20 mg süstelahus süstlis

SOLYMBIC 40 mg süstelahus süstlis

adalimumab (*adalimumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 hoiatuskaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne SOLYMBIC'uga ravi alustamist ja SOLYMBIC'uga ravi ajal. Kandke patsiendi hoiatuskaarti endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SOLYMBIC ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SOLYMBIC'u kasutamist
3. Kuidas SOLYMBIC'ut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SOLYMBIC'ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on SOLYMBIC ja milleks seda kasutatakse

SOLYMBIC sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on selektiivne immunosupressiivne aine.

SOLYMBIC on ette nähtud reumatoidartriidi, 6...17-aastaste laste entesiidiga seotud artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase higinäärme põletiku, laste psoriaasi (patsiendid kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam), laste ja täiskasvanute Crohni tõve, haavandilise koliidi ja silma tagaosas esineva mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks. See on ravim, mis vähendab nende haiguste põletikulist protsessi. Toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rakukultuuril. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad ära ja seonduvad teiste ainulaadsete valkudega.

Adalimumab seondub spetsiifilise proteiiniga (tuumornekroosifaktor ehk TNF α), mille sisaldus suureneb põletikuliste haiguste, nagu reumatoidartriidi, entesiidiga seotud artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase higinäärme põletiku, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja silma tagaosas esineva mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks

metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile SOLYMBIC reumatoidartriidi raviks.

SOLYMBIC'ut võib kasutada raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

SOLYMBIC aeglustab haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandab liigeste toimivust.

Tavaliselt kasutatakse SOLYMBIC'ut koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib SOLYMBIC'ut kasutada üksikravimina.

Entesiidiga seotud artriit

Entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks 6...17-aastastel lastel ja noorukitel. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, antakse teile entesiidiga seotud artriidi raviks SOLYMBIC'ut.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

SOLYMBIC'ut kasutatakse anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on psoriaasiga seotud liigeste põletik.

SOLYMBIC'ut kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. SOLYMBIC aeglustab haigusest tulenevat liigeste luu-ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab liigeste toimivust.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

SOLYMBIC'ut kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

SOLYMBIC'ut kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam, kellel paikne ravi ja valgusravi ei olelnud piisavalt tõhus või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärpõletik

Mädane higinäärpõletik (nimetatakse ka *acne inversa* 'ks) on krooniline ja sageli valulik põletikuline nahahaigus. Nähtudeks võivad olla hellad sõlmekesed (külmud) 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.

SOLYMBIC'ut kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel. SOLYMBIC võib vähendada teie külmude ja abstsesside hulka ning haigusega seotud valu.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6...17 aastat. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Silma tagaosas esinev mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad. SOLYMBIC'ut kasutatakse täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas. See põletik põhjustab nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). SOLYMBIC'u toimetel põletik väheneb.

2. Mida on vaja teada enne SOLYMBIC'u kasutamist

Ärge kasutage SOLYMBIC'ut:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SOLYMBIC'u kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem SOLYMBIC'ut süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.
- kui teil on infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne SOLYMBIC'u kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- ravi ajal SOLYMBIC'uga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid või teised oportunistlikud infektsioonid ja sepsis, mis võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida

sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil SOLYMBIC’u kasutamise ajutiselt katkestada.

- adalimumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosijuhte, mistõttu kontrollib arst teid enne ravi alustamist SOLYMBIC’uga tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos sobivate skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi hoiatuskaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- teavitage oma arsti, kui te asute või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos on endemilised.
- teavitage oma arsti, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- teavitage oma arsti, kui te olete hepatiit B 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. SOLYMBIC võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.
- kui te olete vanem kui 65 aastat, võib teil SOLYMBIC’u kasutamise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi SOLYMBIC’uga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.
- kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaraviprotseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate SOLYMBIC’ut. Teie arst võib soovitada SOLYMBIC’u manustamise ajutiselt katkestada.
- kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus nagu sclerosis multiplex (hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite SOLYMBIC’ut kasutada või ravi SOLYMBIC’uga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.
- teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi SOLYMBIC’u kasutamise ajal manustada. Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel teostataks võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne SOLYMBIC’uga ravi alustamist. Kui te kasutasite raseduse ajal SOLYMBIC’ut, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist SOLYMBIC’uga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaktsineerida.
- kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi SOLYMBIC’uga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.
- mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.

- väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse-ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvaja. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust pikka aega põdenuil võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks. Kui te kasutate SOLYMBIC'ut, võib suurendada risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvaja tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi manustaval mõnel patsiendil leitud spetsiifiline ja halvavoomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos SOLYMBIC'uga. Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mitte-melanoom nahakasvaja. Kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad uued haiguskolded või muutub vanade haiguskollete välimus, rääkige sellest oma arstile.
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK, spetsiifiline kopsuhaigus) patsientidel, kes said ravi teise TNF blokaatoriga, esines peale lümfoomi ka teisi vähkkasvaja. Kui teil on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus või kui te suitsetate palju, peaksite te oma arstiga nõu pidama, kas ravi TNF blokaatoriga on teile sobiv.

Süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravimi kasutamise jälgitavuse parandamiseks peab teie arst või apteeker teile antud ravimi kaubandusliku nime ja partii numbri kirja panema teie haigusluku. Te võite samuti soovida teha nende detailide kohta märkmeid juhiks, kui seda infot tulevikus teil küsitakse.

Lapsed ja noorukid

- Vaksineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaksineerimised enne kui alustate SOLYMBIC'u kasutamist.
- Ärge kasutage 20 mg või 40 mg süstleid, kui määratud annus ei ole 20 mg või 40 mg.

Muud ravimid ja SOLYMBIC

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

SOLYMBIC'ut võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), hormoonide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA).

SOLYMBIC'ut ei tohi võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

SOLYMBIC'u toime rasedatel ei ole teada, mistõttu SOLYMBIC'ut ei ole soovitatav raseduse ajal kasutada. Te peate hoiduma rasestumisest ning kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid nii SOLYMBIC'uga ravi ajal kui vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga. Kui olete rasestunud, pidage nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas SOLYMBIC eritub rinnapiima.

Kui te olete imetav ema, ei tohi te last rinnaga toita SOLYMBIC'uga ravi ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga. Kui te kasutate raseduse ajal SOLYMBIC'ut, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaksineerimist oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist SOLYMBIC'uga (lisainformatsiooni vaadake vaksineerimist puudutavast lõigust).

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

SOLYMBIC mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast SOLYMBIC’u manustamist võib tekkida pööratustunne ja nägemishäired.

SOLYMBIC sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuse kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas SOLYMBIC’ut kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

SOLYMBIC’ut süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg manustatuna ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse SOLYMBIC’uga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib SOLYMBIC’ut manustada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal SOLYMBIC’uga kaasuvat ravi metotreksaadiga, võib arst otsustada, et manustate 40 mg iga nädal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed

SOLYMBIC’u soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele vanuses 6...17 aastat sõltub lapse kehapikkusest ja -kaalust. Teie lapse arst ütleb teile, millist annust on õige kasutada.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annustamine psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg alustusannusena, seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast alustusannuse manustamist. SOLYMBIC’u süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst suurendada annustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

SOLYMBIC’u soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4...17 aastat sõltub lapse kehakaalust. SOLYMBIC’ut tohib kasutada patsientidel kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam. Teie lapse arst ütleb teile, millist annust on õige kasutada.

Mädase higinäärpõletikuga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärpõletiku korral on 160 mg alustusannusena (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühel päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake

annusega 40 mg igal nädalal. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on alustuseks 80 mg, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata alustusannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid kehakaaluga vähem kui 40 kg:

Tavaline annustamisskeem on alustuseks 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline annustamisskeem on alustuseks 80 mg, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata alustusannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline SOLYMBIC'u annustamisskeem haavandilise koliidi korral on alustuseks 160 mg 0-nädalal (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on algannusena 80 mg, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama SOLYMBIC'u süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga korral võib ravi ajal SOLYMBIC'uga jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. SOLYMBIC'ut võib kasutada ka monoravina.

Manustamisviis ja -tee

SOLYMBIC'ut süstitakse naha alla (subkutaanne süste).

Kui te kasutate SOLYMBIC'ut rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite SOLYMBIC'ut 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 SOLYMBIC'ut kasutada

Kui te unustate end süstida, peate süstima selle niipea, kui see meenub. Sellele järgnev annus manustage tavalisel algselt ettenähtud päeval, kui te poleks annust unustanud.

Kui te lõpetate SOLYMBIC'u kasutamise

Otsus SOLYMBIC'uga ravi lõpetamiseks peab olema arstiga läbi arutatud. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Mõned kõrvaltoimed võivad siiski olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast SOLYMBIC'u süsti.

Teavitage oma arsti otsekohe, kui te märkate mõnda järgnevast:

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Teavitage oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgnevast:

- infektsiooninähud nagu palavik, halb enesetunne, 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 sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;

- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja kül mavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja d;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (k.a hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (k.a depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundehäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (k.a alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo;
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom;
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seede häired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (k.a silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi uus puhang või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse;
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (k.a tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (k.a viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);

- vähk;
- lümfisüsteemi vähk;
- melanoom;
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (ilmevad kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia;
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südamerabandus;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (k.a põletikku);
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks;
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (k.a naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 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;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktiveerumine;
- 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;
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne sündroom.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);

- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede madal näit vereanalüüsis;
- punaliblede madal näit vereanalüüsis;
- vere lipiidisisalduse tõus;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede kõrge näit vereanalüüsis;
- vereliistakute madal näit vereanalüüsis;
- vere kusi happesisalduse tõus;
- vere ebanormaalne naatriumisisaldus;
- vere madal kaltsiumisisaldus;
- vere madal fosfaadisisaldus;
- veresuhkru tõus;
- laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres;
- autoantikehad veres.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide madal näit vereanalüüsis.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SOLYMBIC'ut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (EXP), mis on märgitud etiketil ja välispakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoidke originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut SOLYMBIC süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Hoida süstlit valguse eest kaitstult ja hävitada, kui ei ole ära kasutatud 14 päeva jooksul.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SOLYMBIC sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks süstel sisaldab 20 mg adalimumabi 0,4 ml lahuses või 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Abiained on jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas SOLYMBIC välja näeb ja pakendi sisu

SOLYMBIC on selge ja värvitu kuni kergelt kollane lahus.

Üks pakend sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat 20 mg süstlit (kollase kolvivarrega).

Üks pakend sisaldab 1,2, 4 või 6 ühekordselt kasutatavat 40 mg süstlit (sinise kolvivarrega).

Müügiloo hoidja ja tootja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Müügiloo hoidja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Tootja

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Iirimaa

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

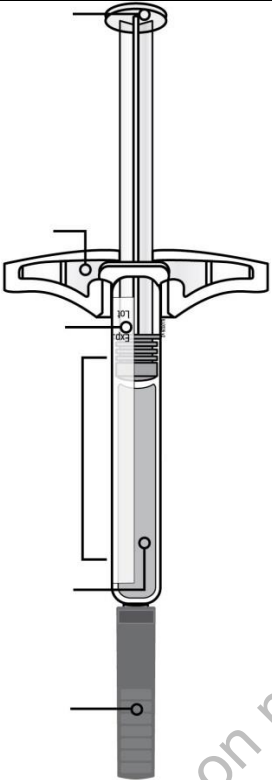
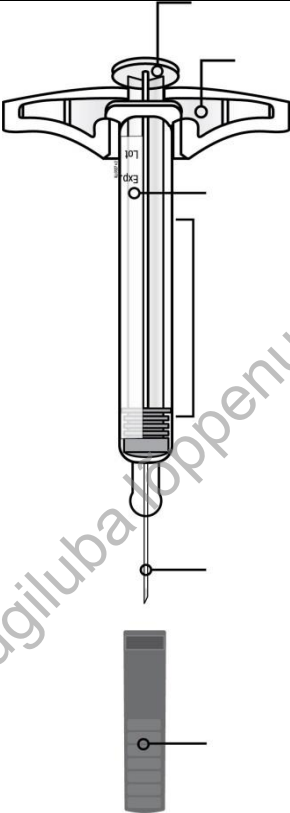
Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kasutusjuhend:
 SOLYMBIC ühekordselt kasutatav süstel
 Manustamiseks naha alla

Koostisosade juhised	
Enne kasutamist	Pärast kasutamist
Kolvivars Sõrmetugi Etikett ja kõlblikkusaeg Süstla korpus Ravim Kattega nõel 	Kasutatud kolvivars Sõrmetugi Etikett ja kõlblikkusaeg Tühi süstla korpus Kasutatud nõel Nõelakate 
Tähtis: nõel on sees.	

Tähtis

Enne SOLYMBIC süstli kasutamist lugege seda olulist informatsiooni:

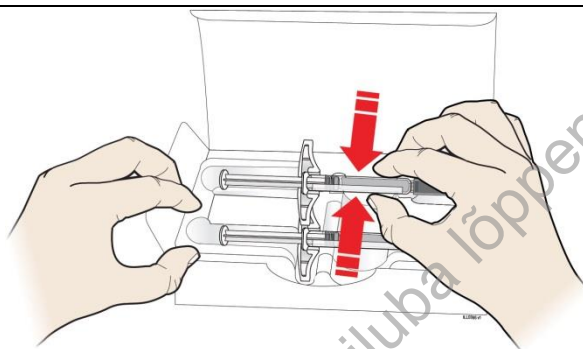
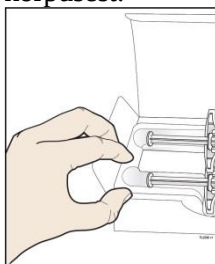
SOLYMBIC süstli kasutamine

- Oluline on, et te ei püüa süstida enne, kui te ise või teie hooldaja on selleks koolitatud.
- **Ärge** kasutage SOLYMBIC süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Osa SOLYMBIC süstlist võib olla purunenud, isegi kui te ei näe katkist kohta. Kasutage uut SOLYMBIC süstlit.
- SOLYMBIC süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist, mis sisaldab lateksit. Rääkige oma tervishoiuteenuse osutajale, kui teil on lateksi allergia.

Samm 1: Ettevalmistus

A. Võtke teile vajalik hulk SOLYMBIC süstleid pakendist välja.

Hoidke süstli aluselt väljavõtmiseks kinni süstla korpusest.



Süstli eemaldamisel asetage kaitseks sõrm või põial aluse serva alla.

Hoidke siit

Pange originaalpakend koos kasutamata süstlitega külmkappi tagasi.

Ohutuse tagamiseks:

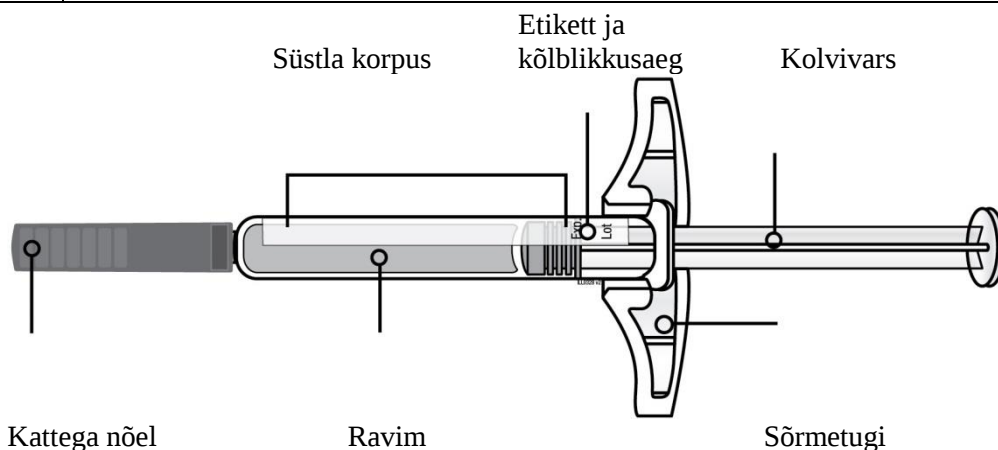
- **Ärge** haarake kolvivarrest.
- **Ärge** haarake nõelakattest.
- **Ärge** eemaldage nõelakatet enne kui olete valmis süstima.
- **Ärge** eemaldage sõrmetuge. See on osa süstlist.

Mugavamaks süstimiseks jätke süstel toatemperatuurile **15...30** minutiks enne süstimist.

- **Ärge** pange süstlit tagasi külmkappi, kui see on jõudnud toatemperatuurini.
- **Ärge** püüdke süstlit soojendada kasutades soojusallikat, nt kuuma vett või mikrolaineahju.
- **Ärge** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** loksutage süstlit.

Tähtis: hoidke süstlit alati süstlimahutist.

B. Kontrollige SOLYMBIC süstlit.



Süstlit hoidke kinni alati süstla korpusest.

Veenduge, et ravim süstlis on selge ja värvitu kuni helekollakas.

- **Ärge** kasutage süstlit, kui:
 - ravim on hägune või värvi muutnud või sisaldab helbeid või osakesi;
 - mõni osa näib olevat pragunenud või katki;
 - nõelakate puudub või ei ole kindlalt kinnitatud;
 - etiketil olev kõlblikusaeg on möödas.

Kõigil neil juhtudel kasutage uut süstlit.

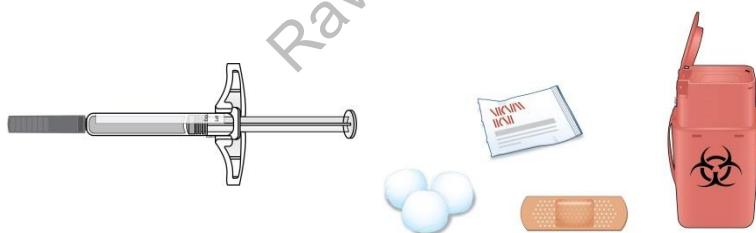
C. Pange valmis kõik süstimiseks vajalikud asjad.

Peske hoolikalt käsi seebi ja veega.

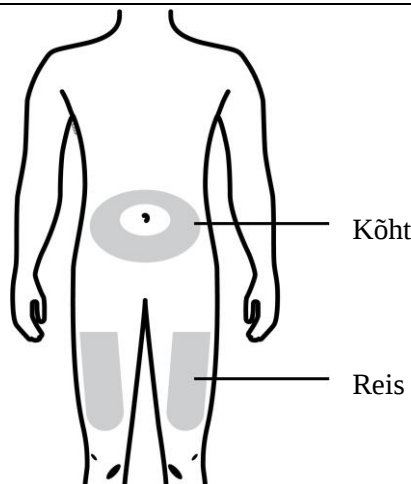
Asetage uus süstel puhtale hästi valgustatud tööpinnale.

Te vajate lisaks täiendavaid tarvikuid, mida karbis ei ole:

- alkoholiga immutatud puhastuslapid;
- vatitups või marlitampoon;
- plaaster;
- mahuti teravate esemete äraviskamiseks.



D. Valmistage ette ja puhastage süstekoht.



Võite süstida:

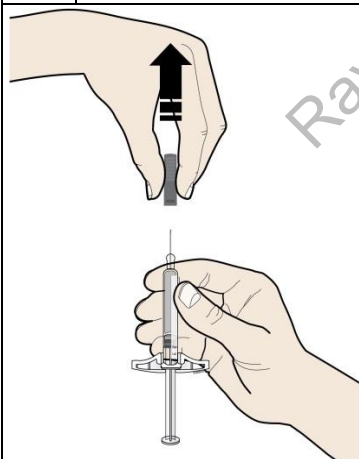
- reide;
- kõhupiirkonda, v.a 5-sentimeetrine ala naba ümber.

Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud puhastuslapiga. Laske nahal kuivada.

- **Ärge** puudutage seda piirkonda enne süstimist.
- Kui tahate süstida samasse piirkonda, siis veenduge, et see poleks sama koht, kuhu tegite eelmise süsti.
 - **Ärge** süstige piirkondadesse, kus nahk on valulik, verevalumiga, punetav või kõva. Vältige süstimist piirkondadesse, kus on armid või venitusarmid.
- Kui teil on psoriaas, siis peate vältima süstimist otse tursunud, tihkesse, punetavasse või kestendavasse nahapiirkonda või haiguskoldesse.

Samm 2: Valmistuge

E. Tõmmake nõelakate ära otse üles suunaga kehast eemale, kui olete valmis süstima.

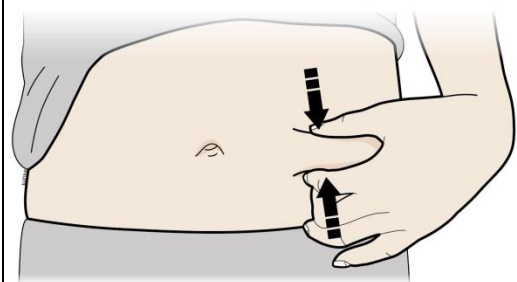


Tavaline on näha nõela otsas vedelikutilka.

- **Ärge** väänake ega painutage nõelakatet.
- **Ärge** asetage nõelakatet süstlile tagasi.
- **Ärge** eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.

Tähtis: pange nõelakate teravate esemete mahutisse.

F. Pigistage süstekoht sõrmede vahele, et tekiks kindel pind süstimiseks.

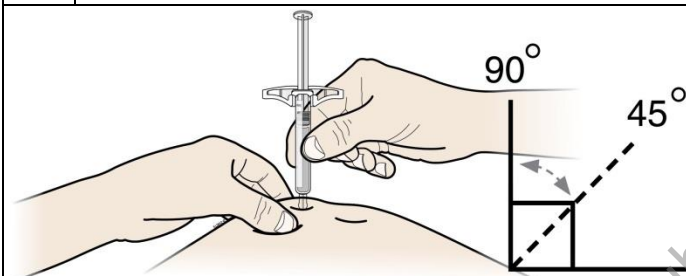


Pigistage nahka kindlalt pöidla ja sõrmede vahel, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev volt.

Tähtis: hoidke süstimise ajal nahk pingul.

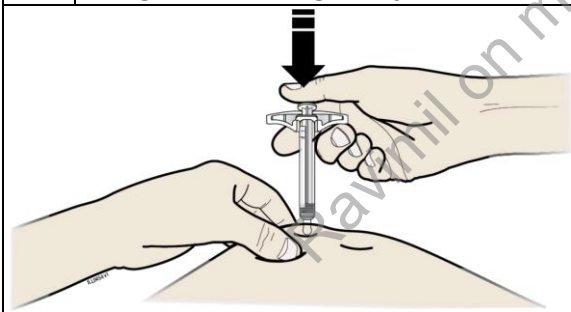
Samm 3: Süstige

G. Hoidke nahavolti. Kui nõelakate on eemaldatud, torgake nõel läbi naha 45...90-kraadise nurga all.

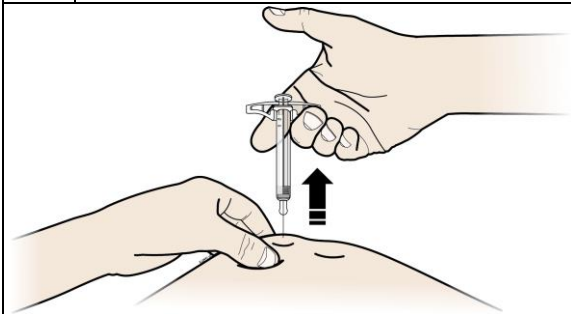


Ärge pange sõrme kolvivarrele samal ajal, kui torkate nõela läbi naha.

H. Suruge kolvivart aeglaselt ja ühtlaselt allapoole, kuni lõpuni.



I. Kui süst on tehtud, tõstke põial ja tõmmake süstel õrnalt nahast välja.



Samm 4: Lõpetamine

J. Visake kasutatud süstel ja nõelakate ära.



- **Ärge** taaskasutage kasutatud süstlit.
- **Ärge** kasutage süstlisse jäänud ravimit.
- Asetage koheselt pärast kasutamist SOLYMBIC süstel teravate asjade mahutisse. **Ärge** visake süstlit olmejäätmete hulka.
- Arutage oma arsti või apteekriga, kuidas kasutatud tarvikuid ohutult hävitada. Ravimite hävitamiseks võivad kehtida kohalikud nõuded.
- **Ärge** taaskasutage süstlit või teravate asjade mahutit ega visake neid olmeprügisse.

Tähtis: Hoidke teravate asjade mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

K. Kontrollige süstekohta.

Kui seal on verd, suruge süstekohale vatitups või marlitampoon. **Ärge** hõõruge süstekohta. Vajadusel asetage süstekohale plaaster.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 hoiatuskaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast informatsiooni, millest peate teadlik olema enne SOLYMBIC'uga ravi alustamist ja SOLYMBIC'uga ravi ajal. Kandke patsiendi hoiatuskaarti endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on SOLYMBIC ja milleks seda kasutatakse

SOLYMBIC sisaldab toimeainena adalimumabi, mis on selektiivne immunosupressiivne aine.

SOLYMBIC on ette nähtud reumatoidartriidi, 6...17-aastaste laste entesiidiga seotud artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase higinäärpõletiku, laste psoriaasi (patsiendid kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam), laste ja täiskasvanute Crohni tõve, haavandilise koliidi ja silma tagaosas esineva mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks. See on ravim, mis vähendab nende haiguste põletikulist protsessi. Toimeaine adalimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rakukultuuril. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad ära ja seonduvad teiste ainulaadsete valkudega.

Adalimumab seondub spetsiifilise proteiiniga (tuumornekroosifaktor ehk TNF α), mille sisaldus suureneb põletikuliste haiguste, nagu reumatoidartriidi, entesiidiga seotud artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi, psoriaatilise artriidi, psoriaasi, mädase higinäärpõletiku, Crohni tõve, haavandilise koliidi ja silma tagaosas esineva mitteinfektsioosse soonkestapõletiku korral.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on liigeste põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on mõõdukas või raske äge reumatoidartriit, võidakse teile esialgu anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, näiteks metotreksaati. Kui te ei allu piisavalt hästi ravile nende ravimitega, määratakse teile SOLYMBIC reumatoidartriidi raviks.

SOLYMBIC'ut võib kasutada raske ägeda ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks ka ilma eelnevalt metotreksaati raviks kasutamata.

SOLYMBIC aeglustab haigusest põhjustatud liigeste luulise ja kõhrelise osa kahjustumist ja parandab liigeste toimivust.

Tavaliselt kasutatakse SOLYMBIC'ut koos metotreksaadiga. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib SOLYMBIC'ut kasutada üksikravimina.

Entesiidiga seotud artriit

Entesiidiga seotud artriit on liigeste põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse entesiidiga seotud artriidi raviks 6...17-aastastel lastel ja noorukitel. Alguses võidakse teile anda teisi haigust modifitseerivaid ravimeid, nagu metotreksaati. Kui teie ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, antakse teile entesiidiga seotud artriidi raviks SOLYMBIC'ut.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

SOLYMBIC'ut kasutatakse anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on anküloseeriv spondüliit või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalne spondüloartriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on psoriaasiga seotud liigeste põletik.

SOLYMBIC'ut kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. SOLYMBIC aeglustab haigusest tulenevat liigeste luu-ja kõhrekahjustuse süvenemist ja parandab liigeste toimivust.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mille tagajärjel nahale ilmuvad punetavad ketendavad laigud, mis on kaetud hõbedaste naastukestega. Naastuline psoriaas võib samuti kahjustada küüsi, põhjustades nende rabedaks muutumist, paksenemist ja küünte irdumist, mis võib olla valulik. Psoriaasi põhjuseks arvatakse olevat probleemid organismi immuunsüsteemi töös, mille tõttu hoogustub naharakkude moodustumine.

SOLYMBIC'ut kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel.

SOLYMBIC'ut kasutatakse ka raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam, kellel paikne ravi ja valgusravi ei olelnud piisavalt tõhus või kellele selline ravi ei sobi.

Mädane higinäärpõletik

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

SOLYMBIC'ut kasutatakse mädase higinäärpõletiku raviks täiskasvanutel. SOLYMBIC võib vähendada teie külmude ja abstsesside hulka ning haigusega seotud valu.

Crohni tõbi täiskasvanutel ja lastel

Crohni tõbi on seedetrakti põletikuline haigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6...17 aastat. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile Crohni tõve nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus.

SOLYMBIC'ut kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui vastus nendele ravimitele ei ole piisavalt tõhus, antakse teile haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks SOLYMBIC'ut.

Silma tagaosas esinev mitteinfektsioosne soonkestapõletik

Mitteinfektsioosne soonkestapõletik on põletikuline haigus, mis haarab teatud silma osad. SOLYMBIC'ut kasutatakse täiskasvanutel mitteinfektsioosse soonkestapõletiku raviks, kus põletik esineb silma tagaosas. See põletik põhjustab nägemislangust ja/või hõljumite esinemist silmas (mustad täpid või virvendavad jooned, mis liiguvad üle nägemisvälja). SOLYMBIC'u toimele põletik väheneb.

2. Mida on vaja teada enne SOLYMBIC'u kasutamist

Ärge kasutage SOLYMBIC'ut:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SOLYMBIC'u kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon koos sümptomitega nagu rindkere pingsus, vilisev hingamine, pearinglus, tursed või lööve, ärge rohkem SOLYMBIC'ut süstige ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga, sest harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid olla eluohtlikud.
- kui teil on infektsioon (sh pikaajaline või piirdunud infektsioon, näiteks jala haavand), konsulteerige enne SOLYMBIC'u kasutamist oma arstiga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.
- ravi ajal SOLYMBIC'uga võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. See risk võib suurened, kui teie kopsufunktsioon on kahjustatud. Need infektsioonid võivad olla tõsised, sh tuberkuloos, viiruste, seente, parasiitide või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid või teised oportunistlikud infektsioonid ja sepsis, mis võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimus või hambaprobleemid. Teie arst võib soovitada teil SOLYMBIC'u kasutamise ajutiselt katkestada.

- adalimumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud tuberkuloosijuhte, mistõttu kontrollib arst teid enne ravi alustamist SOLYMBIC'uga tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See sisaldab teie haigusloo põhjalikku hindamist koos sobivate skriiningtestidega (nt röntgenülesvõte rindkerest ja tuberkuliintest). Nende uuringute teostamine ja tulemused tuleb kirja panna patsiendi hoiatuskaardile. On väga tähtis, et te informeeriksite arsti sellest, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähikontaktis tuberkuloosiga. Teil võib ravi jooksul areneda tuberkuloos isegi sel juhul, kui olete saanud tuberkuloosi ennetavat ravi. Kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või avaldub mõni muu infektsioon, informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- teavitage oma arsti, kui te asute või reisite piirkondades, kus seeninfektsioonid, nagu histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos on endeemilised.
- teavitage oma arsti, kui te olete põdenud korduvaid infektsioone või teisi haigusi, mis suurendavad infektsiooniohtu.
- teavitage oma arsti, kui te olete hepatiit B 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. SOLYMBIC võib põhjustada HBV reaktivatsiooni selle viiruse kandjatel. Mõnedel harvadel juhtudel, eriti kui te võtate teisi ravimeid, mis suruvad immuunsüsteemi alla, võib HBV reaktivatsioon olla eluohtlik.
- kui te olete vanem kui 65 aastat, võib teil SOLYMBIC'u kasutamise ajal olla suurem kalduvus infektsioonide tekkeks. Kui te saate ravi SOLYMBIC'uga, peate te koos oma arstiga pöörama erilist tähelepanu infektsioonisümptomitele. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, haavad, väsimustunne või probleemid hammastega.
- kui teil planeeritakse kirurgilisi või hambaravi protseduure, teavitage oma arsti, et te kasutate SOLYMBIC'ut. Teie arst võib soovitada SOLYMBIC'u manustamise ajutiselt katkestada.
- kui teil on või avaldub demüeliniseeriv haigus nagu sclerosis multiplex (hulgiskleroos), siis otsustab arst, kas te tohite SOLYMBIC'ut kasutada või ravi SOLYMBIC'uga jätkata. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nägemise muutused, käte või jalgade nõrkus või tuimus või surisemistunne ükskõik millises kehaosas.
- teatud vaktsiinid võivad põhjustada infektsioone ja neid ei tohi SOLYMBIC'u kasutamise ajal manustada. Palun pidage enne mistahes vaktsiinide saamist nõu oma arstiga. On soovitatav, et lastel teostatakse võimaluse korral kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne SOLYMBIC'uga ravi alustamist. Kui te kasutasite raseduse ajal SOLYMBIC'ut, võib teie lapsel kuni ligikaudu viie kuu jooksul pärast teie viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist SOLYMBIC'uga, et nad saaksid otsustada millal teie last vaksineerida.
- kui teil on kerge südamepuudulikkus ja te saate ravi SOLYMBIC'uga, peab arst hoolikalt jälgima teie südamepuudulikkuse seisundit. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui te olete põdenud või põete rasket südamehaigust. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (nt õhupuudus või jalgade turse), pöörduge otsekohe arsti poole.
- mõnede patsientide puhul võib keha lakata tootmast vajalikul hulgal vererakke, mis aitavad teie kehal võidelda infektsioonidega või peatada verejooksu. Kui teil tekib püsiv palavik, kui teil tekib kergesti sinikaid või verejookse või te olete väga kahvatu, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib otsustada ravi katkestada.
- väga harvadel juhtudel on esinenud adalimumabi või teisi TNF blokaatoreid võtvatel lapse-ja täiskasvanueas patsientidel teatud kasvaja. Väga tõsise reumatoidartriidiga inimestel või haigust

pikka aega põdenud võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi (lümfisüsteemi kasvaja) või leukeemia (vere ja luuüdi kasvaja) tekkeks. Kui te kasutate SOLYMBIC'ut, võib suurenda risk lümfoomi, leukeemia või teiste kasvajate tekkeks. Harvadel juhtudel on adalimumabi manustaval mõnel patsiendil leitud spetsiifiline ja halvaloomuline lümfoom. Mõningaid nendest patsientidest raviti asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Rääkige oma arstile kui te võtate asatiopriini või 6-merkaptopuriini koos SOLYMBIC'uga. Lisaks on adalimumabi kasutavatel patsientidel täheldatud mitte-melanoom 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.

Pen-süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravimi kasutamise jälgitavuse parandamiseks peab teie arst või apteeker teile antud ravimi kaubandusliku nime ja partii numbril kirja panema teie haiguslukkku. Te võite samuti soovida teha nende detailide kohta märkmeid juhuks, kui seda infot tulevikus teil küsitakse.

Lapsed ja noorukid

- Vaksineerimised: võimalusel teostage lapsel kõik ajalised vaksineerimised enne kui alustate SOLYMBIC'u kasutamist.
- Ärge kasutage 40 mg pen-süstleid, kui määratud annus ei ole 40 mg.

Muud ravimid ja SOLYMBIC

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

SOLYMBIC'ut võib kasutada koos metotreksaadi või teatud teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja süstitavad kullapreparaadid), hormoonide või valuvaigistitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA).

SOLYMBIC'ut ei tohi võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsepti. Kui teil on küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

SOLYMBIC'u toime rasedatel ei ole teada, mistõttu SOLYMBIC'ut ei ole soovitatav raseduse ajal kasutada. Te peate hoiduma rasestumisest ning kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid nii SOLYMBIC'uga ravi ajal kui vähemalt 5 kuu jooksul pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga. Kui olete rasestunud, pidage nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas SOLYMBIC eritub rinnapiima.

Kui te olete imetav ema, ei tohi te last rinnaga toita SOLYMBIC'uga ravi ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast ravi SOLYMBIC'uga. Kui te kasutate raseduse ajal SOLYMBIC'ut, võib teie lapsel olla suurem risk infektsioonide tekkeks. On tähtis, et te räägiksite enne teie lapse vaksineerimist oma lapse arstile ja teistele arstidele teie raseduse aegsest ravist SOLYMBIC'uga (lisainformatsiooni vaadake vaksineerimist puudutavast lõigust).

Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

SOLYMBIC mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast SOLYMBIC'u manustamist võib tekkida pööritustunne ja nägemishäired.

SOLYMBIC sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuse kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas SOLYMBIC'ut kasutada

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

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud

SOLYMBIC'ut süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine). Tavaline annus reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise anküloseeriva spondüliidi leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutele ja psoriaatilise artriidiga patsientidele on 40 mg manustatuna ühekordse annusena igal teisel nädalal.

Reumatoidartriidi korral jätkatakse SOLYMBIC'uga ravi ajal metotreksaadi kasutamist. Kui arst leiab, et metotreksaadi kasutamine on sobimatu, võib SOLYMBIC'ut manustada üksinda.

Kui teil on reumatoidartriit ning te ei saa ravi ajal SOLYMBIC'uga kaasuvat ravi metotreksaadiga, võib arst otsustada, et manustate 40 mg iga nädal.

Entesiidiga seotud artriidiga lapsed

SOLYMBIC'u soovitatav annus entesiidiga seotud artriidiga patsientidele vanuses 6...17 aastat sõltub lapse kehapiikkusest ja -kaalust. Teie lapse arst ütleb teile, millist annust on õige kasutada.

Psoriaasiga täiskasvanud

Tavaline annustamine psoriaasiga täiskasvanutele on 80 mg alustusannusena, seejärel 40 mg igal teisel nädalal alustades üks nädal pärast alustusannuse manustamist. SOLYMBIC'u süstimist tuleb jätkata senikaua, kui arst on teile öelnud. Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst suurendada annustamissagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Naastulise psoriaasiga lapsed ja noorukid

SOLYMBIC'u soovitatav annus naastulise psoriaasiga patsientidele vanuses 4...17 aastat sõltub lapse kehakaalust. SOLYMBIC'ut tohib kasutada patsientidel kehakaaluga kas 23...28 kg või 47 kg ja enam. Teie lapse arst ütleb teile, millist annust on õige kasutada.

Mädase higinäärpõletikuga täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem mädase higinäärpõletiku korral on 160 mg alustusannusena (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg annus (kahe 40 mg süstena ühel päeval) 2 nädalat hiljem. Pärast veel 2 nädala möödumist jätkake

annusega 40 mg igal nädalal. Soovitatav on igapäevaselt puhastada haaratud piirkondi antiseptilise ainega.

Crohni tõvega täiskasvanud

Tavaline annustamisskeem Crohni tõve korral on alustuseks 80 mg, millele järgneb kahe nädala pärast 40 mg igal teisel nädalal. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata alustusannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Crohni tõvega lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid kehakaaluga vähem kui 40 kg:

Tavaline annustamisskeem on alustuseks 40 mg, millele järgneb 20 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata annuse 80 mg ravi alguses (kahe 40 mg süstena ühel päeval), millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 20 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 20 mg-ni igal nädalal.

Ärge kasutage 40 mg pen-süstlit 20 mg annustamiseks Crohni tõvega lastel või noorukitel kehakaaluga alla 40 kg. Annuseks 20 mg võib kasutada 20 mg süstlit.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või rohkem:

Tavaline annustamisskeem on alustuseks 80 mg, millele järgneb 40 mg kahe nädala pärast. Kui on tarvis kiiremat ravivastust, võib teie arst määrata alustusannuse 160 mg (nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), millele järgneb 80 mg kahe nädala pärast.

Seejärel on tavaline annus 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada annuse sagedust 40 mg-ni igal nädalal.

Haavandilise koliidiga täiskasvanud

Tavaline SOLYMBIC'u annustamisskeem haavandilise koliidi korral on alustuseks 160 mg 0-nädalal (annuse võib manustada nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), 80 mg 2. nädalal ning seejärel 40 mg igal teisel nädalal. Olenevalt teie ravivastusest võib arst annust suurendada 40 mg-ni igal nädalal.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanud

Tavaline annus mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga täiskasvanutele on algannusena 80 mg, millele järgneb 40 mg manustamine igal teisel nädalal, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist. Te peate jätkama SOLYMBIC'u süstimist senikaua, kui arst on soovitanud.

Mitteinfektsioosse soonkestapõletikuga korral võib ravi ajal SOLYMBIC'uga jätkata kortikosteroidide või teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamist. SOLYMBIC'ut võib kasutada ka monoravina.

Manustamisviis ja -tee

SOLYMBIC'ut süstitakse naha alla (subkutaanne süste).

Kui te kasutate SOLYMBIC'ut rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite SOLYMBIC'ut 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 SOLYMBIC'ut kasutada

Kui te unustate end süstida, peate süstima selle niipea, kui see meenub. Sellele järgnev annus manustage tavalisel algselt ettenähtud päeval, kui te poleks annust unustanud.

Kui te lõpetate SOLYMBIC'u kasutamise

Otsus SOLYMBIC'uga ravi lõpetamiseks peab olema arstiga läbi arutatud. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid jälle tagasi tulla.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmise raskusega. Mõned kõrvaltoimed võivad siiski olla rasked ja vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda vähemalt kuni 4 kuu jooksul pärast viimast SOLYMBIC'u süsti.

Teavitage oma arsti otsekohe, kui te märkate mõnda järgnevast:

- tõsine lööve, nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni nähud;
- näo, käte, jalgade turse;
- hingamis- või neelamisraskus;
- õhupuudus pingutusel või pikaliheitmisel või jalgade turse.

Teavitage oma arsti niipea kui võimalik, kui märkate mõnda järgnevast:

- infektsiooninähud nagu palavik, halb enesetunne, 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 sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- tõsised infektsioonid (sh veremürgistus ja gripp);
- nahainfektsioonid (sh tselluliit ja vöötohatis);
- kõrvainfektsioonid;
- suuinfektsioonid (sh hammaste infektsioonid ja külmavillid);
- suguteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioon;
- seeninfektsioonid;
- liigeste infektsioonid;
- healoomulised kasvaja;
- nahavähk;
- allergilised reaktsioonid (k.a hooajaline allergia);
- dehüdratsioon;
- tujukõikumised (k.a depressioon);
- ärevus;
- unehäired;
- tundeäired, nagu surin, torkimise tunne või tuimus;
- migreen;
- närvijuure kompressioon (k.a alaselja valu ja jalavalu);
- nägemishäired;
- silmapõletik;
- silmalau põletik ja silmade turse;
- vertiigo;
- südamepekslemise tunne;
- kõrge vererõhk;
- õhetus;
- hematoom;
- köha;
- astma;
- õhupuuduse tunne;
- seedetrakti verejooks;
- düspepsia (seedeäired, puhitus, kõrvetised);
- maohappe reflukshaigus;
- Sjögreni sündroom (k.a silmade ja suu kuivus);
- sügelus;
- sügelev lööve;
- verevalumid;
- nahapõletik (nagu ekseem);
- sõrme- ja varbaküünte murdumine;
- suurenenud higistamine;
- juustekaotus;
- psoriaasi uus puhang või halvenemine;
- lihasspasmid;
- veri uriinis;
- neeruprobleemid;
- valu rinnus;
- turse;
- palavik;
- vähenenud vere trombotsüütide arv, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski;
- aeglasem paranemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oportunistlikud infektsioonid (k.a tuberkuloos ja teised infektsioonid, mis tekivad, kui vastupanuvõime haigusele on vähenenud);
- neuroloogilised infektsioonid (k.a viiruslik meningiit);
- silmainfektsioonid;
- bakteriaalsed infektsioonid;
- divertikuliit (jämesoole põletik ja infektsioon);
- vähk;
- lümfisüsteemi vähk;
- melanoom;
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (ilmevad kõige sagedamini sarkoidoosina);
- vaskuliit (veresoonte põletik);
- treemor;
- neuropaatia;
- insult;
- kahelinägemine;
- kuulmiskaotus, sumin kõrvus;
- tunne, et süda lööb ebaregulaarselt, nagu jättes lööke vahele;
- südameprobleemid, mis võivad põhjustada õhupuuduse tunnet või turset pahklude piirkonnas;
- südamerabandus;
- suure arteri seina väljasopistumine, veenipõletik ja tromb, veresoone ummistus;
- kopsuhaigused, mis põhjustavad õhupuuduse tunnet (k.a põletikku);
- kopsuemboolism (takistus kopsuarteris);
- pleuraefusioon (vedeliku ebanormaalne kogunemine rinnakelmeõõnde);
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kohus ja seljas;
- raskused neelamisel;
- näo turse;
- sapipõie põletik, kivid sapipõies;
- rasvmaks;
- öine higistamine;
- armid;
- ebanormaalne lihasmassi vähenemine;
- süsteemne erütematoosne luupus (k.a naha, südame, kopsude, liigeste ja teiste organsüsteemide põletik);
- unehäired;
- impotentsus;
- põletikud.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 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;
- hepatiit;
- B-hepatiidi reaktiveerumine;
- 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;
- mitmekujuline erüteem (põletikuline nahalööve);
- luupuse-laadne sündroom.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (harvaesinev verevähk, mis lõpeb sageli surmaga);
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp);
- maksapuudulikkus;
- dermatomüosiidiks nimetatava seisundi halvenemine (avaldub nahalööbena, millega kaasneb lihasnõrkus).

Mõnedel adalimumabiga täheldatud kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil. Nende hulgas on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede madal näit vereanalüüsis;
- punaliblede madal näit vereanalüüsis;
- vere lipiidisisalduse tõus;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valgeliblede kõrge näit vereanalüüsis;
- vereliistakute madal näit vereanalüüsis;
- vere kusi happesisalduse tõus;
- vere ebanormaalne naatriumisisaldus;
- vere madal kaltsiumisisaldus;
- vere madal fosfaadisisaldus;
- veresuhkru tõus;
- laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres;
- autoantikehad veres.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- valgeliblede, punaliblede ja trombotsüütide madal näit vereanalüüsis.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SOLYMBIC'ut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (EXP), mis on märgitud etiketil ja välispakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoidke originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut SOLYMBIC pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 14 päeva. Hoida pen-süstlit valguse eest kaitstult ja hävitada, kui ei ole ära kasutatud 14 päeva jooksul.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida SOLYMBIC sisaldab

- Toimeaine on adalimumab. Üks pen-süstel sisaldab 40 mg adalimumabi 0,8 ml lahuses.
- Abiained on jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas SOLYMBIC välja näeb ja pakendi sisu

SOLYMBIC on selge ja värvitu kuni kergelt kollane lahus.

Üks pakend sisaldab 1,2, 4 või 6 ühekordselt kasutatavat SureClick pen-süstlit.

Müügiloo hoidja ja tootja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Müügiloo hoidja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Tootja

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Iirimaa

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Infoleht on viimati uuendatud

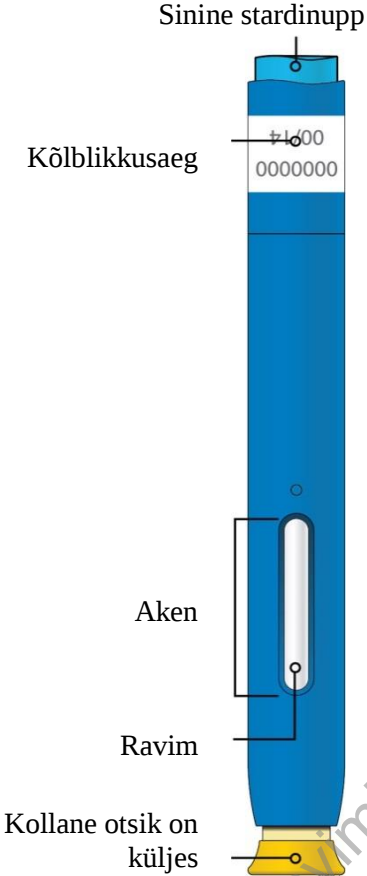
Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kasutusjuhend:
 SOLYMBIC ühekordselt kasutatav pen-süstel SureClick
 Manustamiseks naha alla

Koostisosade juhised

Enne kasutamist	Pärast kasutamist
Sinine stardinupp  Kõlblikkusaeg Aken Ravim Kollane otsik on küljes	 Kõlblikkusaeg Kollane aken (süst on tehtud) Kollane ohutuskate Kollane otsik on eemaldatud

Tähtis: Nõel on sees

Tähtis

Enne SOLYMBIC pen-süstli kasutamist lugege seda olulist informatsiooni:

SOLYMBIC pen-süstli kasutamine

- Oluline on, et te ei püüa süstida enne, kui te ise või teie hooldaja on selleks koolitatud.
- **Ärge** kasutage SOLYMBIC pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Osa SOLYMBIC pen-süstlist võib olla purunenud, isegi kui te ei näe katkist kohta. Kasutage uut SOLYMBIC pen-süstlit.
- SOLYMBIC pen-süstli nõelakate on valmistatud looduslikust kummist, mis sisaldab lateksit. Rääkige oma tervishoiuteenuse osutajale, kui teil on lateksile allergia.

Samm 1: Ettevalmistus

A. Võtke üks SOLYMBIC pen-süstel pakendist välja.

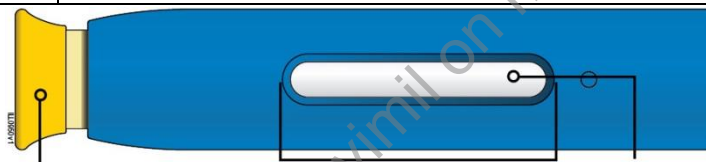
Tõstke pen-süstel ettevaatlikult karbist otse välja.

Pange originaalpakend koos kasutamata pen-süstlitega tagasi külmkappi.

Mugavamaks süstimiseks jätke pen-süstel toatemperatuurile **15...30** minutiks enne süstimist.

- **Ärge** pange pen-süstlit tagasi külmkappi, kui see on jõudnud toatemperatuurini.
- **Ärge** püüdke pen-süstlit soojendada kasutades soojusallikat, nt kuuma vett või mikrolaineahju.
- **Ärge** loksutage pen-süstlit.
- **Ärge** veel eemaldage kollast pen-süstli otsikut.

B. Kontrollige SOLYMBIC pen-süstlit.



Kollane otsik on peal

Aken

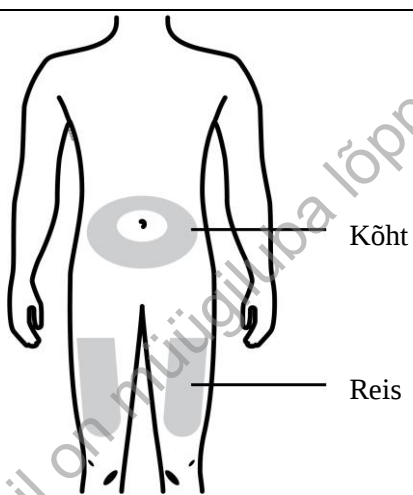
Ravim

Veenduge, et aknast paistev ravim on selge ja värvitu kuni kergelt kollane.

- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui:
 - ravim on hägune või värvi muutnud või sisaldab helbeid või osakesi;
 - mõni osa näib olevat pragunenud või katki;
 - pen-süstel on kukkunud kõvale pinnale;
 - kollane otsik puudub või ei ole kindlalt kinnitatud;
 - etiketil olev kõlblikkusaeg on möödas.

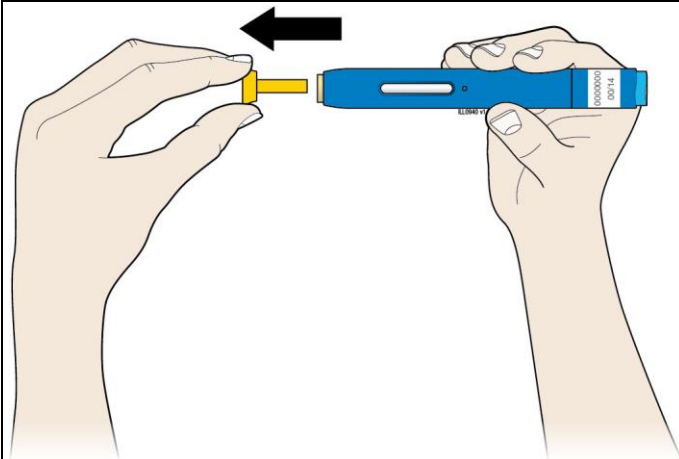
Kõigil neil juhtudel kasutage uut pen-süstlit.

C.	Pange valmis kõik süstimiseks vajalikud asjad.
	Peske hoolikalt käsi seebi ja veega. Asetage uus pen-süstel puhtale hästi valgustatud tööpinnale. Te vajate lisaks täiendavaid tarvikuid, mida karbis ei ole: • alkoholiga immutatud puhastuslapid; • vatitups või marlitampoon; • plaaster; • mahuti teravate esemete äraviskamiseks. 

D.	Valmistage ette ja puhastage süstekoht.
	 Võite süstida: • reide; • kõhupiirkonda, v.a 5-sentimeetrine ala naba ümber. Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud puhastuslapiga. Laske nahal kuivada. • Ärge puudutage seda piirkonda enne süstimist. • Kui tahate süstida samasse piirkonda, siis veenduge, et see poleks sama koht, kuhu tegite eelmise süsti. - Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on valulik, verevalumiga, punetav või kõva. Vältige süstimist piirkondadesse, kus on armid või venitusarmid. • Kui teil on psoriaas, siis peate vältima süstimist otse tursunud, tihkesse, punetavasse või kestendavasse nahapiirkonda või haiguskoldesse.

Samm 2: Valmistuge

E. Tõmmake pen-süstli kollane otsik ära alles siis, kui olete süstimiseks valmis.

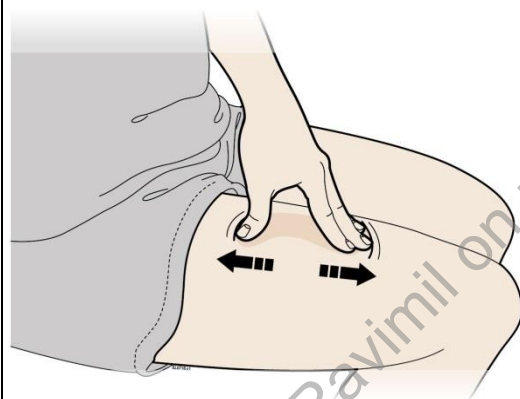


Tavaline on näha vedelikutilka nõela otsas või kollasel ohutuskattel.

- **ärge** väänake ega painutage kollast otsikut;
- **ärge** pange kollast otsikut pen-süstli otsa tagasi;
- **ärge** eemaldage kollast otsikut pen-süstlilt enne, kui olete valmis süstima.

F. Venitage või pingutage süstekohta, et tekiks tugev pind süstimiseks.

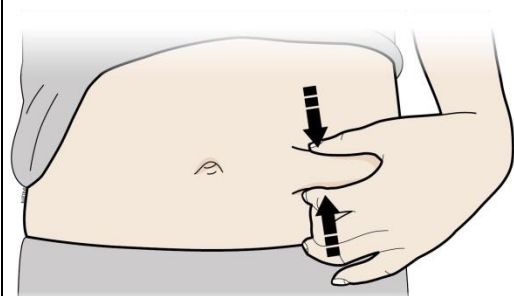
Venitusmeetod



Venitage nahka pöialt ja sõrmi vastassuunas liigutades, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev ala.

VÕI

Nahavoldi meetod

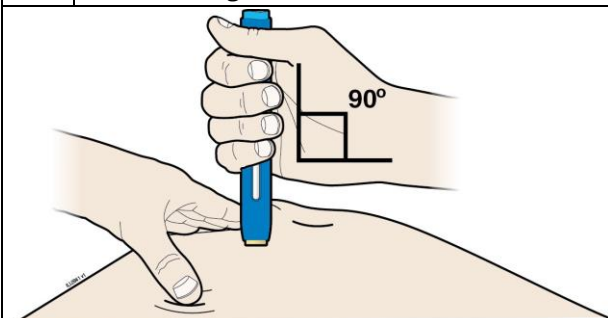


Pigistage nahka kindlalt pöidla ja sõrmede vahel, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev volt.

Tähtis: Süstimise ajal hoidke nahka venitatult või voldina pingul.

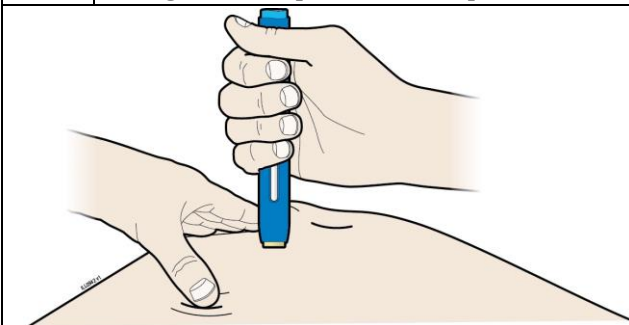
Samm 3: Süstige

- G.** Hoidke nahka venitatuna või voltis. **Asetage** pen-süstel, millelt kollane otsik on eemaldatud, 90-kraadise nurga all vastu nahka.



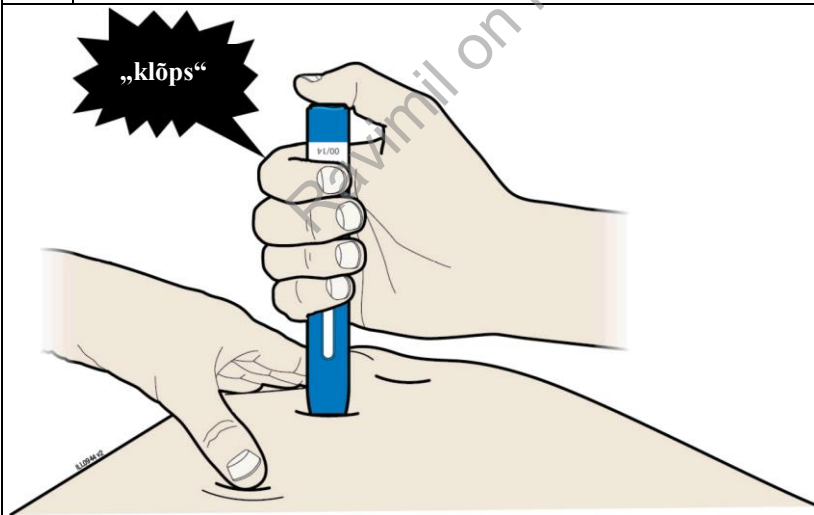
Tähtis: Ärge puudutage veel sinist stardinuppu.

- H.** **Suruge** kindlalt pen-süstlit allapoole vastu nahka, kuni see peatub.



Tähtis: Te peate suruma pen-süstlit alla, kuid ärge puudutage sinist stardinuppu enne, kui olete valmis süstima.

- I.** Kui olete valmis süstima, **vajutage** sinist stardinuppu.



J. Jätkake **vajutamist** alla naha vastu. Süstimine kestab ligikaudu 10 sekundit.

Kui süst on tehtud, värvub aken kollaseks.

Märkus: pärast pen-süstli eemaldamist naha vastast liigub kate automaatselt nõelale.

Tähtis: Kui te eemaldate pen-süstli enne, kui aken on muutunud kollaseks või tundub, et ravimit endiselt süstitakse, tähendab see, et te ei manustanud vajalikku annust. Teavitage koheselt oma arsti.

Samm 4: Lõpetamine

K. Visake kasutatud pen-süstel ja nõelakate ära.

- Asetage pen-süstel koheselt pärast kasutamist teravate asjade mahutisse. **Ärge** visake pen-süstlit olmejäätmete hulka.
- Arutage oma arsti või apteekriga, kuidas kasutatud tarvikuid ohutult hävitada. Ravimite hävitamiseks võivad kehtida kohalikud nõuded.
- **Ärge** taaskasutage kasutatud pen-süstlit.
- **Ärge** taaskasutage pen-süstlit või teravate asjade mahutit ega visake neid olmeprügisse.

Tähtis: Hoidke teravate asjade mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

L.	Kontrollige süste kohta.
Kui seal on verd, suruge süstekohale vatitups või marlitampoon. Ärge hõõruge süste kohta. Vajadusel asetage süstekohale plaaster.	

Ravimil on müügiluba lõppenud