Tämä asiakirja sisältää Humira, valmistetietojen hyväksytyn tekstin jossa on korostettu edellisen menettelyn (EMA/N/0000249136) jälkeen valmistetietoihin tehdyt muutokset.

Lisätietoja on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Humira>

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

# LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

# VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty 0,2 ml:n kerta-annosruisku sisältää 20 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 20 mg:n annoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

# LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos.

# KLIINISET TIEDOT

## Käyttöaiheet

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Humira on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon yhdessä metotreksaatin kanssa 2 vuoden iästä alkaen, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Humiraa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Humiraa ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Humira on tarkoitettu aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Humira on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon lapsille ja nuoreille 4 vuoden iästä alkaen, kun paikallishoidolla ja valohoidolla ei ole saatu riittävää vastetta, tai ne eivät sovellu.

Crohnin tauti lapsilla

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Pediatrinen uveiitti

Humira on tarkoitettu pediatrisen, kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai se on ollut huonosti siedettyä, tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

## Annostus ja antotapa

Humira-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Humira-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Humira-hoitoa saaville potilaille tulee antaa Potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Humira-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Humira-hoidon aikana.

Annostus

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien Humiran suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Humiraa annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 1. Humira-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 10 kg –  < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko |

Saatavilla olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 hoitoviikossa. Jos potilas ei saavuta vastetta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavien Humiran suositeltu kerta-annos 6 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Humiraa annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 2. Humira-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 15 kg – < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko |

Humiraa ei ole tutkittu entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla alle 6-vuotiailla potilailla.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasia sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 3. Humira-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 15 kg – < 30 kg | Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. |
| ≥ 30 kg | Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. |

Jos potilas ei saavuta vastetta 16 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos uusintahoito Humiralla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Humiran turvallisuutta on arvioitu pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 4 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tautia sairastavien 6‑17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos laskteaan painon perusteella (taulukko 4). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 4. Humira-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Aloitusannos** | **Ylläpitoannos alkaen viikolta 4** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 40 kg | * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 40 mg joka toinen viikko |

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annostuksen suurentamisesta:

* <  40 kg: 20 mg joka viikko
* ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 12 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Uveiitti lapsilla*

Uveiittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveiitin hoidosta Humiralla ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

**Taulukko 5. Humira-annos uveiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |

Kun Humira-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpitohoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80 mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa Humira-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on suositeltavaa arvioida vuosittain (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja annostelumuotoja.

## Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4).

## Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi.

Infektiot

Potilaat, jotka käyttävät TNF-antagonisteja ovat herkempiä vakaville infektioille. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi lisätä infektioiden kehittymisen riskiä. Potilaita tulee siksi seurata huolellisesti infektioiden, mm. tuberkuloosin, varalta ennen Humira-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa tulee jatkaa siihen saakka.

Humira-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa. Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) riskialueilla, Humira-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Humira-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Humiran antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Humiran käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Vakavat infektiot

Vakavia infektioita, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieni-infektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektioista kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu Humiraa käyttävillä potilailla.

Muita vakavia infektioita, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, sisältävät pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaisia infektioita. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu.

Tuberkuloosi

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota ja uusia tapauksia. Raportit sisälsivät sekä keuhko- että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunut) tuberkuloosia.

Ennen Humira-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä Potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Humira-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Alla kuvatuissa tilanteissa Humira-hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on harkittava hyvin huolellisesti.

Jos potilaalla epäillään latenttia tuberkuloosia, on tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä konsultoitava.

Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, sen hoito profylaktisella tuberkuloosihoidolla on käynnistettävä ennen Humira-hoidon aloittamista paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Humira-hoidon aloittamista myös siinä tapauksessa, että potilaalla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä, mutta latentin tuberkuloosin osoituskoe on negatiivinen, ja potilaalla, jolla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, eikä hoidon asianmukaisesta toteutuksesta ole varmuutta.

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi Humira-hoidon aikana.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Humira-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

Humiraa saavilla potilailla on tavattu opportunistisia infektioita kuten invasiivisia sieni-infektioita. TNF-antagonisteja saavilla potilailla näitä infektioita ei ole välttämättä tunnistettu ja tämä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

Jos potilaalle kehittyy sellaisia merkkejä ja oireita kuten kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyi niihin sokki tai ei, invasiivista sieni-infektiota tulisi epäillä ja Humiran anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös Humira-hoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Jos potilas osottautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Humira-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Humira-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoito aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten Humiraan, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Humiraa potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Humira-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Humira-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa Humira-hoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia. Humiraan liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia. Humiran annon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Humiran antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Humira-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyysreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-antagonisteilla. Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoitoa saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoitoa (hoidon aloitusikä ≤ 18 vuotta), markkinoilletulon jälkeinen adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja. Maligniteettiriskiä ei voida sulkea pois lapsilla ja nuorilla, jotka saavat TNF-antagonistihoitoa.

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa Humira-hoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Humiran yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Humiralla (ks. kohta 4.8).

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Humira-hoitoa, tai joilla Humira-hoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Humira-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Humira-hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita. TNF-salpaajia, kuten adalimumabia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen myös melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoahtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoahtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, tulee seuloa dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Seulonnan tulisi sisältää kolonoskopia ja biopsia paikallisten suositusten mukaisesti.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia), on ilmoitettu Humira-hoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Humira-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Humira-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkirokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymisistä ei ole tietoa Humira-hoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Humira-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet adalimumabille kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Humira-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Humiran käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Humiran käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Humira-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Humira-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Humira-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Humira-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Humira-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF-salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista myös anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Adalimumabin ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNF-salpaajien samanaikaista antoa ei suositella perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Leikkaus

Turvallisuustiedot Humiralla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Humira-potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien Humira-potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Humira ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

Iäkkäät potilaat

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin Humiralla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkin näistä infektioista olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski.

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 20 mg:n annoksessa. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

## Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Humiraa on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniili polyartriittia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Humiran käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

Humiran ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

Humiran ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

## Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Humira-annoksen jälkeen.

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumien lisääntymiseen vastasyntyneillä. Tiedot kerättiin prospektiivisesti noin 2 100 raskaudesta, joiden aikana oli tapahtunut adalimumabialtistus ja jotka olivat johtaneet elävän lapsen syntymään tiedossa olevin lopputuloksin (mukaan lukien tiedot yli 1 500:sta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneesta altistuksesta).

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei ole prekliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNFα:aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Adalimumabia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G ‑proteiinit hajoavat suolistossa proteolyysin kautta ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Näin ollen Humiraa voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Humira-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Humiran ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikentymistä (ks. kohta 4.8).

## Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Humiraa on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai Humiraa ja 3 801 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % Humiraa ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

Humira-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Humira, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää. Humiran käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. Näistä pansytopeniaa, aplastista anemiaa ja keskus- ja ääreishermoston myeliinikatotapauksia on ilmoitettu harvoin. Myös lupusta, lupuksen kaltaisia oireistoja ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää on ilmoitettu.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 6 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (\*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 6

Haittavaikutukset

| **Elinjärjestelmä** | **Yleisyys** | **Haittavaikutus** |
| --- | --- | --- |
| Infektiot\* | Hyvin yleiset | Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitys­tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia) |
| Yleiset | Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa),  suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti),  iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu),  korvatulehdukset,  suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot),  sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot),  virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti),  sieni-infektiot,  nivelinfektiot |
| Melko harvinaiset | Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti),  opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* ‑infektiot),  bakteeriperäiset infektiot,  silmäinfektiot, divertikuliitti1) |
| Hyvän- ja pahan­laatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)\* | Yleiset | Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolu­syöpä ja okasolusyöpä),  hyvänlaatuiset kasvaimet |
| Melko harvinaiset | Lymfooma\*\*,  kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko­kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet),  melanooma\*\* |
| Harvinaiset | Leukemia1) |
| Tuntematon | Hepatospleeninen T-solu lymfooma1) ,  merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)1),  Kaposin sarkooma |
| Veri ja imukudos\* | Hyvin yleiset | Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi),  anemia |
| Yleiset | Leukosytoosi,  trombosytopenia |
| Melko harvinaiset | Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura |
| Harvinaiset | Pansytopenia |
| Immuunijärjestelmä\* | Yleiset | Yliherkkyys,  allergiat (myös kausiallergiat) |
| Melko harvinaiset | Sarkoidoosi1),  vaskuliitti |
| Harvinaiset | Anafylaksia1) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleiset | Kohonneet rasva-arvot |
| Yleiset | Hypokalemia,  kohonneet virtsahappoarvot,  poikkeavat veren natriumarvot,  hypokalsemia,  hyperglykemia,  hypofosfatemia,  nestehukka |
|  |  |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset | Mielialanvaihtelut (mm. masennus),  ahdistuneisuus, unettomuus |
| Hermosto\* | Hyvin yleiset | Päänsärky |
| Yleiset | Parestesiat (mm. hypestesia),  migreeni,  hermojuuren kompressio |
| Melko harvinaiset | Aivohalvaus1),  vapina,  neuropatia |
| Harvinaiset | MS-tauti,  myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain–Barrén -oireyhtymä)1) |
| Silmät | Yleiset | Näköhäiriöt,  sidekalvotulehdus,  luomitulehdus,  silmän turvotus |
| Melko harvinaiset | Kaksoiskuvat |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleiset | Kiertohuimaus |
| Melko harvinaiset | Kuurous,  tinnitus |
| Sydän\* | Yleiset | Takykardia |
| Melko harvinaiset | Sydänkohtaus1),rytmihäiriöt,  kongestiivinen sydämen vajaatoiminta |
| Harvinaiset | Sydämenpysähdys |
| Verisuonisto | Yleiset | Hypertensio,  kuumat aallot,  hematooma |
| Melko harvinaiset | Aortan aneurysma,  valtimotukos,  tromboflebiitti |
| Hengityselimet, rinta­kehä ja välikarsina\* | Yleiset | Astma,  hengenahdistus,  yskä |
| Melko harvinaiset | Keuhkoembolia1),  interstitiaalinen keuhkosairaus,  keuhkoahtaumatauti,  pneumoniitti,  pleuraeffuusio1) |
| Harvinaiset | Keuhkofibroosi1) |
| Ruoansulatus­elimistö | Hyvin yleiset | Vatsakipu,  pahoinvointi ja oksentelu |
| Yleiset | Ruoansulatuskanavan verenvuoto,  dyspepsia,  ruokatorven refluksitauti,  Sjögrenin oireyhtymä |
| Melko harvinaiset | Haimatulehdus,  dysfagia,  kasvojen turvotus |
| Harvinaiset | Suolen puhkeama1) |
| Maksa ja sappi\* | Hyvin yleiset | Kohonneet maksaentsyymiarvot |
|  |  |
| Melko harvinaiset | Kolekystiitti ja sappikivet,  maksan rasvoittuminen,  kohonneet bilirubiiniarvot, |
| Harvinaiset | Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen1),  autoimmuunihepatiitti1) |
| Tuntematon | Maksan vajaatoiminta1) |
| Iho ja ihonalainen kudos | Hyvin yleiset | Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma) |
| Yleiset | Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)1),  nokkosihottuma,  mustelmat (mm. purppura),  ihotulehdus (mm. ekseema),  kynsien murtuminen,  voimakas hikoilu,  alopesia,  kutina |
| Melko harvinaiset | Öinen hikoilu,  arpimuodostus |
| Harvinaiset  Tuntematon | Erythema multiforme1),  Stevens–Johnsonin oireyhtymä1),  angioedeema1),  ihon vaskuliitti1),  likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio1)  Dermatomyosiitin oireiden paheneminen1) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleiset | Luusto- ja lihaskipu |
| Yleiset | Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini­fosfokinaasiarvot) |
| Melko harvinaiset | Rabdomyolyysi,  systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED) |
| Harvinaiset | Lupuksen kaltainen oireyhtymä1) |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleiset | Munuaisten vajaatoiminta,  hematuria |
| Melko harvinaiset | Nokturia |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Melko harvinaiset | Erektiohäiriöt |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat\* | Hyvin yleiset | Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus) |
| Yleiset | Rintakipu,  turvotus,  kuume1) |
| Melko harvinaiset | Inflammaatio |
| Tutkimukset\* | Yleiset  Tuntematon | Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen),  positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet),  kohonneet veren laktaatti­dehydrogenaasi­arvot  Painonnousu2 |
| Vammat ja myrkytykset | Yleiset | Hidas paraneminen |

\* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

\*\* myös avoimissa jatkotutkimuksissa

1) mukaan lukien spontaaniraportit

2) Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

Uveiitti

Turvallisuusprofiili Humiraa joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen Humiran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla Humiraa ja 7,2 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 1,51 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektioista oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat Humira-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 0,04 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Humiralla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektioita (myös kuolemaan johtaneita infektioita, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektioita (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioidomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen-aktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa Humira-tutkimuksissa 249:llä pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa Humira-tutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77:llä pediatrisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa Humira-tutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Lasten uveiittia koskeneessa Humira-tutkimuksessa 60:llä lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteettejä.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten Humira-tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291 Humira-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 % luottamusväli 4,4–10,5) maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti, kun taas 3 444 verrokkipotilaalla todettiin 6,3 (95 % luottamusväli 3,4–11,8) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Hoidon mediaanikesto oli 4,0 kk Humira-ryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 8,8 (95 % luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 % luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 % luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 % luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilas-hoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilas-hoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4)

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla Humiraa ja 8,1 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Humiraa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista ≥ 3 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruisiksi esiintyi 3,7 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–<4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 0,9 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin Humiran tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpitohoidossa lapsipotilailla, jotka saivat Humiraa painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immonosupressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,8 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Uveiittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä Humira-tutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani Humira-hoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 3 x ULN esiintyi 2,4 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä Humiran ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään Humiraan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

# FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB04

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC50 on 0,1–0,2 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Humira-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenivät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenivät Humiran antamisen jälkeen. Humiraa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Humiraa käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuolessa, mukaan lukien TNFα:n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset nivelreumapotilaat

Humiraa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Humiran tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista

nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5‑25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10‑25 mg/vko. Humiraa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Humiraa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Humiraa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Humiraa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Humiraa ja vuoroviikoin plaseboa. Ensimmäisen 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: Humira 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, Humira 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana.. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreuma-tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Humiraa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7 ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa

(prosentuaalinen osuus potilaista)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vaste | Nivelreumatutkimus Ia\*\* | | Nivelreumatutkimus IIa\*\* | | Nivelreumatutkimus IIIa\*\* | |
|  | Plasebo/ MTXc  n = 60 | Humirab/ MTXc  n = 63 | Plasebo  n = 110 | Humirab  n = 113 | Plasebo/ MTXc  n = 200 | Humirab /MTXc  n = 207 |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52  b 40 mg Humiraa joka toinen viikko  c MTX = metotreksaatti  \*\* p < 0,01, Humira *vs*. Plasebo | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksissa I‑IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen ACR-vastekriteerien kaikkien yksittäisten osa-alueiden osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

Nivelreumatutkimuksessa IV Humiraa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I–IV Humiraa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50 -vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Humiran ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Humira, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 8).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 8 ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V  (potilaiden prosentuaalinen osuus) | | | | | | | |
| **Vaste** | | **MTX**  **n = 257** | **Humira**  **n = 274** | **Humira/MTX**  **n = 268** | **p-arvoa** | **p-arvob** | **p-arvoc** |
| ACR 20 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 62,6 % | 54,4 % | 72,8 % | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Viikko 104 | | 56,0 % | 49,3 % | 69,4 % | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 45,9 % | 41,2 % | 61,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Viikko 104 | | 42,8 % | 36,9 % | 59,0 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 27,2 % | 25,9 % | 45,5 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Viikko 104 | | 28,4 % | 28,1 % | 46,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä. | | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

Viikolla 52 Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää Humiraa saaneilla 23,4 %. Humira/metotreksaattiyhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä Humira (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p = 0,447). 342:sta potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Humiraa monoterapiana tai Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi Humira-hoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa Humiraa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Humira/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän röntgentutkimuksella osoitettua etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 9).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 9 Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III | | | | |
|  | Plasebo/  MTXa | Humira/MTX  40 mg joka toinen viikko | Plasebo/MTX-Humira/MTX (95 % luottamusvälib) | p-arvo |
| TSS | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Eroosioaste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaatti  b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Humiran välillä.  c perustuu ranking analyysiin | | | | |

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 10).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 10 Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V | | | | | | |
|  | MTX  n = 257  (95 % luottamusväli) | Humira  n = 274  (95 % luottamusväli) | Humira/MTX  n = 268  (95 % luottamusväli) | p-arvoa | p-arvob | p-arvoc |
| TSS | 5,7 (4,2–7,3) | 3,0 (1,7–4,3) | 1,3 (0,5–2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Eroosioaste | 3,7 (2,7–4,7) | 1,7 (1,0–2,4) | 0,8 (0,4–1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 2,0 (1,2–,8) | 1,3 (0,5–21) | 0,5 (0–1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |
| a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä. | | | | | | |

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, p < 0,001) tai pelkkää Humiraa (50,7 %, p < 0,002 ja 44,5 %, p < 0,001).

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessakeskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, Humira-monoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja Humira/metotreksaatti-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Humira-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset Humiran kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III ja IV).

Nivelreumatutkimuksessa III useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa, paraneminen säilyi avoimen tutkimuksen viikkoon 520 asti (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää (p < 0,001) Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Humira-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250:llä potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla

Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli krooninen läiskäpsoriaasi (≥ 10 % kehon pinta-alasta ja PASI-indeksi ≥ 12 tai ≥ 10) ja joille harkittiin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. 73 % psoriaasitutkimuksiin I ja II osallistuneista potilaista oli käyttänyt aiemmin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Psoriaasitutkimus III) myös aikuispotilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista läiskäpsoriaasia ja siihen liittyvää käsi- ja/tai jalkapsoriaasia ja joille harkittiin systeemistä hoitoa.

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa Humira-hoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg Humiraa joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), "vaikea” (41 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) Humiran tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Humiraa ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin ≥ PASI 50 vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), ”keskivaikea” (48 %), ”vaikea” (46 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Kaikkiin vaiheen 2 ja vaiheen 3 psoriaasitutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa Humiraa annettiin vielä vähintään 108 viikon ajan.

Psoriaasitutkimusten I ja II ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 16 PASI 75 -vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 11 ja 12).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 11**  **Psoriaasitutkimus I (REVEAL) ­ Tehotulokset 16 viikon kohdalla** | | |
|  | **Lumehoito**  **N = 398**  **n (%)** | **Humira (40 mg joka 2. viikko)**  **N = 814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 –vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna  b p < 0,001, Humira vs. Lumehoito | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 12**  **Psoriaasitutkimus II (CHAMPION)** ­ **Tehotulokset 16 viikon kohdalla** | | | |
|  | **Lumehoito**  **N = 53**  **n (%)** | **Metotreksaatti**  **N = 110**  **n (%)** | **Humira (40 mg joka 2. viikko)**  **N = 108**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 Humira vs. lumehoito  b p < 0,001 Humira vs. metotreksaatti  c p < 0,01 Humira vs. lumehoito  d p < 0,05 Humira vs. Metotreksaatti | | | |

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan lumehoitoa viikolla 33, menetti riittävän vasteen (PASI-indeksi viikon 33 jälkeen ja viikolla 52 tai sitä ennen oli sellainen, että PASI-vaste lähtötilanteeseen nähden oli < 50, ja indeksi suureni vähintään 6 pistettä viikkoon 33 nähden). Humira-hoitoa jatkaneessa ryhmässä näin tapahtui vain 5 %:lle potilaista (p < 0,001). 38 % (25/66) niistä potilaista, jotka menettivät riittävän vasteen lumehoitoon satunnaistamisen jälkeen ja siirtyivät myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, saavutti jälleen PASI 75 -vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja 55 % (36/66) 24 hoitoviikon jälkeen.

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa Humira-hoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi Humira-hoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saavuttanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitojakson aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoitoviikon kuluttua riippumatta siitä, esiintyikö relapseja keskeyttämisjakson aikana (69,1 % [123/178] potilaista, joilla oli relapsi keskeyttämisjakson aikana, ja 88,8 % [95/107] potilaista, joilla ei ollut relapsia keskeyttämisjakson aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni merkitsevästi viikkoon 16 mennessä lähtötilanteeseen nähden, kun tuloksia verrattiin lumehoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkitsevästi verrattuna lumehoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg annoksia joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi Humira- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai Humiraa aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat Humira-hoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi Humiran ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko Humiraa (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa Humira-hoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 13). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät Humira-hoidosta.

Taulukko 13

Psoriaasitutkimus IV Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Päätetapahtuma | Viikko 16  lumekontrolloitu | | Viikko 26  lumekontrolloitu | | Viikko 52  avoin jakso |
| lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F puhdas/melkein puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0.001, Humira *vs.* Lumelääke | | | | | |

Humira-hoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

Crohnin tauti aikuisilla

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Aminosalisylaatit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin Crohn-tutkimuksessa I (CLASSIC I) ja Crohn-tutkimuksessa II (GAIN). Crohn-tutkimuksessa I 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2, 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2, tai 40 mg Humiraa viikolla 0 ja 20 mg Humiraa viikolla 2. Crohn-tutkimukseen II otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet infliksimabihoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

Crohn-tutkimuksessa III (CHARM) arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. Crohn-tutkimuksessa III 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 40 mg Humiraa kerran viikossa tai lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70:lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vasteprosentit on esitetty taulukossa 14.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 14**  **Kliininen remissio ja vasteet**  **(% potilaista)** | | | | | |
|  | **Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia** | | | **Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat** | |
|  | **Lumelääke**  **N = 74** | **Humira**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Humira**  **160/80 mg**  **N = 76** | **Lumelääke**  **N = 166** | **Humira**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| Viikko 4 |  |  |  |  |  |
| Kliininen remissio | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Kaikki p-arvot on saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Humiraa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 15. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitojaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 15**  **Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito**  **(% potilaista)** | | | |
|  | **Lumelääke** | **40 mg Humiraa joka toinen viikko** | **40 mg Humiraa kerran viikossa** |
| **Viikko 26** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **Viikko 56** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  \*\* p < 0,02 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja | | | |

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43 % Humiraa ylläpitohoitona saaneista ja 30 % lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpitohoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkitsevästi vasteen saaneiden lukumäärää (ks. kohta 4.2).

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyi kliinisessa remissiossa. Kliininen vaste (CR-100) säilyi 102 (tutkimuksessa I) ja 233 potilaalla (tutkimuksissa II ja III).

Elämänlaatu

Crohn-tutkimuksissa I ja II potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Humiraa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös Crohn-tutkimuksessa III viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

*Uveiitti aikuisilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti, pois lukien pelkkää anteriorista uveiittia sairastavat. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai Humiraa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (peroraalinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, jonka jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

UV II -tutkimuksessa arvioitiin 226 potilasta, joiden inaktiivinen uveiitti vaati lähtötilanteessa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa (peroraalinen prednisoni 10–35 mg/vrk) taudin hallinnassa pysymiseksi. Tämän jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 19 mennessä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa ”hoidon epäonnistumiseen kuluva aika”. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli monitekijäinen vastemuuttuja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Potilaat jotka olivat mukana UV I ja UV II -tutkimuksissa olivat oikeutettuja osallistumaan kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jonka alkuperäinen suunniteltu kesto oli 78 viikkoa. Potilaat saivat jatkaa tutkimuslääkkeellä viikon 78 jälkeen, siihen saakka kun he saivat Humiraa.

*Kliininen vaste*

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin Humira-ryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 16). Kummassakin tutkimuksessa Humira-hoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

**Taulukko 16**

**Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analyysi**  **Hoito** | **N** | **Epäonnistuminen** **N (%)** | **Mediaaniaika epäonnistumi-seen (kk)** | **HRa** | **95 % lv, HRa** | **p-arvo**b |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| lume | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| adalimumabi | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36–0,70 | < 0,001 |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| lume | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| adalimumabi | 115 | 45 (39,1) | EAc | 0,57 | 0,39–0,84 | 0,004 |

Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

1. Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.
2. 2-tahoinen p-arvo laskettiin log-rank-testillä.
3. EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

**Kuva 1: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_6 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV I -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | adalimumabi |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV II -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | adalimumabi |
| Huom. P# = lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = HUMIRA (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä). | | | | | |

UV I -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja adalimumabin hyväksi vs. lume kunkin hoidon epäonnistumisen osatekijän osalta. UV II -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja vain näöntarkkuuden osalta, mutta muutkin osatekijät olivat adalimumabilla numeerisesti paremmat.

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian sekundaaristen komplikaatioiden, kaihileikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä ≤ 0,5+, lasiaissamentumien aste ≤ 0,5+) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli ≤ 7,5 mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut < 5 kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden tutkittavien määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

*Elämänlaatu*

Kummassakin kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden ilmoittamia lopputulemia näköön liittyvästä toimintakyvystä NEI VFQ-25-kyselyllä. Humira oli numeerisesti parempi valtaosassa alaosioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaosioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaosioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet Humira-hoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 15,8 %:lla (27/171) niistä idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 4‑17-vuotiaista potilaista, jotka saivat adalimumabia. Potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ilmaantuvuus oli 25,6 % (22/86), kun taas potilailla, joilla adalimumabia käytettiin metotreksaattihoidon lisänä, ilmaantuvuus oli 5,9 % (5/85). Anti‑adalimumabivasta-aineita todettiin 7 %:lla (1/15) idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 < 4-vuotiaista tai alle 15 kg painavista 4-vuotiaista tai vanhemmista potilaista. Tämä yksi potilas sai samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 10,9 %:lla (5/46) adalimumabia saaneista potilaista. Potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ilmaantuvuus oli 13,6 % (3/22), kun taas potilailla, joilla adalimumabia käytettiin metotreksaattihoidon lisänä, ilmaantuvuus oli 8,3 % (2/24).

Nivelreumatutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin anti-adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Avaintutkimuksissa anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 5,5 %:lla (58/1 053) adalimumabia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla (2/370) lumeryhmän potilaista. Niiden ilmaantuvuus oli 12,4 % potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6 % potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Kun 38 pediatrista psoriaasipotilasta sai 0,8 mg/kg adalimumabia monoterapiana, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 5 tutkimushenkilöllä (13 %).

Kun 920 aikuista psoriaasipotilasta sai adalimumabia monoterapiana, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 77 tutkimushenkilöllä (8,4 %).

Pitkään adalimumabimonoterapiahoitoa saaneilla aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, jotka osallistuivat hoidon keskeyttämistä ja uudelleenaloitusta arvioivaan tutkimukseen, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin hoidon uudelleenaloituksen jälkeen (11/482 potilaalla; 2,3 %) samassa määrin kuin ennen hoidon keskeytystä (11/590 potilaalla; 1,9 %).

Keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia sairastavilla lapsilla anti-adalimumabivasta-aineita esiintyi 3,3 %:lla adalimumabia saavista potilaista.

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta (2,6 %).

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuispotilailla anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 4,8 %:lla (12/249) adalimumabihoitoa saaneista potilaista.

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, vasta-aineiden esiintyvyyksien vertailu muita valmisteita koskevien vasta-aineiden esiintyvyyksiin ei ole tarkoituksenmukaista.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa (pJIA-tutkimukset I ja II) lapsilla, joilla oli aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti tai taudinkulultaan polyartikulaarinen idiopaattinen juveniili artriitti. Idiopaattisen juveniilin artriitin alkuvaihe vaihteli, mutta useimmiten kyseessä oli aluksi reumatekijänegatiivinen tai -positiivinen polyartriitti tai leviävä oligoartriitti.

pJIA-I

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai prednisonia (≤ 0,2 mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m2 Humira-hoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 17.

Taulukko 17

Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ikäryhmä** | **Potilasmäärä lähtötilanteessa, n (%)** | **Minimi-, mediaani- ja maksimiannos** |
| 4–7 v | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8–12 v | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13–17 v | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Potilaat, joilla saavutettiin Paediatric ACR 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko Humiraa (24 mg/m2, enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa Paediatric ACR -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja > 30 % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 18

Idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksen Pediatric ACR 30 -vasteprosentit

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ryhmä** | **Metotreksaatti** | | **Ei metotreksaattia** | |
| **Vaihe** |  | |  | |
| Avoin aloitusvaihe, 16 viikkoa |  | |  | |
| PedACR 30 ‑vaste (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Tehokkuustulokset | | | | |
| Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa | Humira/MTX  (N = 38) | Lume/MTX  (N = 37) | Humira  (N = 30) | Lume  (N = 28) |
| Potilaat, joilla esiintyi taudin pahene­mis­vaiheita 32 viikon aikanaa (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37) b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28) c |
| Pahenemisvaiheen alkamiseen kuluneen ajan mediaani | > 32 viikkoa | 20 viikkoa | > 32 viikkoa | 14 viikkoa |

a Ped ACR 30/50/70 -vasteprosentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä

b p = 0,015

c p = 0,031

Jos tutkimushenkilö saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), Paediatric ACR 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat Humiraa koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita Humiran ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän Humira-hoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2– < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat Humira-valmistetta kerta-annoksen 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat Humiraa koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatrista potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Humiraa 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat Humiraa 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta).

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä Humira-ryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta Humira-ryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Humiran tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatrisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi (määritelmänä lääkärin yleisarvio ≥ 4 tai > 20 % kehon pinta-alasta tai > 10 % kehon pinta-alasta sekä hyvin paksuja leesioita tai PASI ≥ 20 tai ≥ 10 sekä kliinisesti merkittäviä muutoksia kasvoissa, sukuelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalohoito tai valohoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

Potilaat saivat Humiraa 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin Humira 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Humiraa 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 19: Tehotulokset pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla** | | |
|  | MTXa N = 37 | Humira (0,8 mg/kg joka 2. viikko) N = 38 |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdasc | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotreksaatti  b p = 0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX  c p = 0,083, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX | | |

Jos potilas saavutti PASI 75 -vasteen ja lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas, hoito keskeytettiin enintään 36 viikoksi ja potilasta seurattiin taudin pahenemisen varalta (lääkärin yleisarvio huononee vähintään 2 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoitona 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkovaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa PASI 75 -vaste ja lääkärin yleisarvio puhdas tai melkein puhdas iho säilyivät vielä enintään 52 viikon ajan ilman uusia turvallisuuslöydöksiä.

Crohnin tauti lapsilla

Humira-hoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn’s Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyysongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteessa. ≥ 40 kg painoiset potilaat saivat 160 mg annoksen viikolla 0 ja 80 mg annoksen viikolla 2. Alle 40 kg painoiset taas saivat 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2.

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 20).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 20**  **Ylläpitohoito** | | |
| **Paino** | **Pieni annos** | **Tavanomainen annos** |
| < 40 kg | 10 mg joka 2. viikko | 20 mg joka 2. viikko |
| ≥ 40 kg | 20 mg joka 2. viikko | 40 mg joka 2. viikko |

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 26 (määritelmä: PCDAI-pisteet ≤ 10).

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 21 (Kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 22.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 21**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kliininen PCDAI-remissio ja vaste** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko**  **N = 93** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko**  **N = 95** | **p-arvo**\* |
| **Viikko 26** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Kliininen vaste | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Viikko 52** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Kliininen vaste | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 22**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko** | **p-arvo1** |
| **Lopetti kortikosteroidit** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| Viikko 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Viikko 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Lopetti immunomodulantit2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| Viikko 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Fistelien remissio3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| Viikko 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Viikko 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.  2 Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.  3 Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen. | | | |

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenivat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n = 100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoidon jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

*Uveiitti lapsilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen lääkityksen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

*Kliininen vaste*

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 2, p < 0,0001 log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12‑0,49]).

**Kuva 2: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan‑Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISEN TODENNÄKÖISYYS** | Humira PED UV KM Curve REVISED 3 | | | | |
|  | **AIKA (VIIKKOJA)** | | | | |
|  | Hoito | Humira PED UV KM Curve 11 | lume | Humira PED UV KM Curve 11 | adalimumabi |
|  | Huom.: P = lume (Riskille alttiiden määrä); H = HUMIRA (Riskille alttiiden määrä). | | | | |

## Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2– < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m2, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavat 6–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun kroonista läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille oli annettu 0,8 mg/kg (enintään 40 mg) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli noin 7,4 ± 5,8 µg/ml (variaatiokerroin 79 %).

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 4 oli 15,7 ± 6,6 μg/ml, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja 10,6 ± 6,1 μg/ml, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä 9,5 ± 5,6 μg/ml ja pienen annoksen ryhmässä 3,5 ± 2,2 μg/ml. Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikolla 52 joko 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg joka viikko) tai 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg joka viikko).

Adalimumabialtistus uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

Plasmapitoisuuden ja PedACR 50 -vasteen välinen altistus-vastesuhde arvioitiin juveniilia idiopaattista artriittia (pJIA ja ERA) sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Havaittava adalimumabin pitoisuus plasmassa, joka aiheuttaa puolet todennäköisestä PedACR 50 -vasteiden enimmäismäärästä (EC50), oli 3 μg/ml (95 % luottamusväli 1‑6 μg/ml).

Adalimumabi pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 μg/ml (95 % luottamusväli 0,4‑47,6 [PASI 75] ja 1,9‑10,5 [PGA]).

Aikuiset

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64 % 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25‑10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11–15 ml/h, jakautumistilavuus (Vss) vaihteli välillä 5‑6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n joka toinen viikko annetun adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 μg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8‑9 μg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 μg/ml adalimumabimonoterapian aikana (40 mg joka toinen viikko).

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 μg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 μg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 μg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Humiraa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Kun uveiittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 80 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg adalimumabia joka toinen viikko alkaen viikolla 1, vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli noin 8–10 μg/ml.

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä ≥ 40 kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti).

Eliminaatio

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9‑17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrsijän TNF:n kanssa, ja koska jyrsijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

# FARMASEUTTISET TIEDOT

## Apuaineet

Mannitoli

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

## Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## Kestoaika

2 vuotta

## Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25°C:ssa 14 päivän ajan. Ruisku tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

## Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Humira 20 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi). Männän tulppa on bromibutyylikumia ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkaukset:

* 2 esitäytettyä ruiskua (0,2 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

## Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

# MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

# MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/022

# MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8 syyskuu 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 syyskuu 2008

# TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>















































































































































































































































































1. Lääkevalmisteen nimi

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 40 mg:n annoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Humiran ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

* keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
* vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Humiraa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Humiran on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Humira yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Humiraa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Humiraa ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Humira on tarkoitettu aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 5.1).

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Humira on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Humira on tarkoitettu vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille (NSAID:lle) tai jotka eivät siedä NSAID-hoitoa.

Nivelpsoriaasi

Humira on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön. Humiran on osoitettu hidastavan röntgenkuvissa todettavien perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä symmetristä polyartikulaarista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1) ja parantavan potilaiden fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasi

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Humira on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Humira on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja nuorille 12 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Crohnin tauti

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Crohnin tauti lapsilla

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon vähintään 6-vuotiailla lapsipotilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saavutettu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Ulseratiivinen koliitti

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste tavanomaisille hoidoille mukaan lukien kortikosteroidi ja 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini on ollut riittämätön, tai potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. kortikosteroidit ja/tai 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini (AZA)) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Uveiitti

Humira on tarkoitettu ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa, tai joille kortikosteroidihoito ei sovi.

Uveiitti lapsilla

Humira on tarkoitettu pediatrisen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai tavanomainen hoito on ollut huonosti siedettyä, tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Humira-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Humira-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Humira-hoitoa saaville potilaille tulee antaa Potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Humira-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Humira-hoidon aikana.

Annostus

Nivelreuma

Humiran annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Humira-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Humira-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Humira-annostukselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annostuksen suurentaminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko hyödyttää osaa potilaista.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita uudelleen.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Humiran keskeyttäminen

Humiran käyttöä voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

Saatavilla olevien tietojen perusteella Humiran uudelleen aloittaminen 70 päivän tai pidemmän tauon jälkeen johti samansuuruiseen kliiniseen vasteeseen ja samanlaiseen turvallisuusprofiiliin kuin ennen taukoa.

Selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasi

Humiran suositusannos selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita uudelleen.

Psoriaasi

Aikuispotilailla suositellaan Humira-hoidon aloittamista aloitusannoksella 80 mg ihon alle, minkä jälkeen potilas jatkaa annoksella 40 mg ihon alle joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Jos potilaalla ei saavuteta vastetta 16 viikon hoidon aikana, hoidon jatkamista tulee harkita tarkoin.

Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä Humira-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annostuksen suurentamisen jälkeen, viikottaisen 40 mg annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annostus myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastaville aikuispotilaille suositeltava Humira-annostus on ensin 160 mg päivänä 1 (neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja tämän jälkeen 80 mg kaksi viikkoa myöhemmin päivänä 15 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin (päivänä 29) siirrytään käyttämään 40 mg annosta kerran viikossa tai 80 mg annosta joka toinen viikko (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Humira-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Humira-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lievity 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Humira-annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Humira-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Humiraa viikolla 0 (joko neljä 40 mg  injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Humira-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Humira voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteessa, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annostuksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpipitohoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Ulseratiivinen koliitti

Keskivaikeaa tai vaikeaa ulseratiivista koliittia sairastavien aikuispotilaiden suositettu aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (joko neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annostuksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 2-8 viikon kuluessa. Humira-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Uveiitti*

Uveiittia sairastaville aikuispotilaille suositeltava aloitusannos on 80 mg, jonka jälkeen annetaan 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Kokemusta hoidon aloituksesta yksinään Humira-valmisteella on rajallisesti. Humira-hoidon voi aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuositusten mukaisesti kahden viikon kuluttua Humira-hoidon aloituksesta.

On suositeltavaa, että jatkuvan, pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit arvioidaan vuosittain (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden Humiran suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Humiraa annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 1. Humira-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 10 kg ‑ < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko |

Saatavilla olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 hoitoviikossa. Jos potilas ei saavuta vastetta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla Humiran suositeltu kerta-annos 6 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Humira annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 2. Humira-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 15 kg – < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko |

Humiraa ei ole tutkittu entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla alle 6-vuotiailla potilailla.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

Ei ole asianmukaista käyttää Humira-valmistetta pediatristen potilaiden selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasia sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Humiraa annostellaan injektiona ihon alle

**Taulukko 3. Humira-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| 15 kg – < 30 kg | Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. |
| ≥ 30 kg | Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. |

Jos potilas ei saavuta vastetta 16 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos uusintahoito Humiralla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Humiran turvallisuutta on arvioitu pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 4 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Hidradenitis suppurativa nuorilla (12 vuoden iästä alkaen, kun paino on vähintään 30 kg)*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä Humira-tutkimuksia. Humiran annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2)

Suositeltu Humira-annos on 80 mg ihonalaisena injektiona viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikosta 1.

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Humira-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annostuksen suurentamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Humira-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Humira-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lievity 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, Humira voidaan aloittaa uudelleen asianmukaisella tavalla.

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. aikuisia koskeva tieto kohdasta 5.1).

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 12 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tautia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 4). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 4. Humira-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Aloitusannos** | **Ylläpitoannos alkaen viikolta 4** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 40 kg | * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 40 mg joka toinen viikko |

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annostuksen suurentamisesta :

* <  40 kg: 20 mg joka viikko
* ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 12 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Ulseratiivista koliittia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Humira-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 5. Humira-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Potilaan paino** | **Aloitusannos** | **Ylläpitoannos alkaen viikolta 4\*** |
| < 40 kg | * 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja * 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio) | * 40 mg joka toinen viikko |
| ≥ 40 kg | * 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja * 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) | * 80 mg joka toinen viikko |
| \* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Humira-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrätyllä ylläpitoannoksella. | | |

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 8 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Uveiitti lapsilla*

Uveiittia sairastavien pediatristen potilaiden suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Humira pistetään injektiona ihon alle.

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveiitin hoidosta Humiralla ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

**Taulukko 6. Humira-annos uveiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |

.

Kun Humira-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpitohoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80 mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa Humira-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on suositeltavaa arvioida vuosittain (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja annostelumuotoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi.

Infektiot

Potilaat, jotka käyttävät TNF-antagonisteja ovat herkempiä vakaville infektioille. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi lisätä infektioiden kehittymisen riskiä. Potilaita tulee täten seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Humira-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa tulee jatkaa siihen saakka.

Humira-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa. Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) riskialueilla, Humira-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Humira-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Humiran antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Humiran käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Vakavat infektiot

Vakavia infektioita, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieni-infektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektioista, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu Humiraa käyttävillä potilailla.

Muita vakavia infektioita, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, sisältävät pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaisia infektioita. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu.

Tuberkuloosi

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota ja uusia tapauksia. Raportit sisälsivät sekä keuhko- että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunut) tuberkuloosia.

Ennen Humira-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä Potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Humira-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Alla kuvatuissa tilanteissa Humira-hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on harkittava hyvin huolellisesti.

Jos potilaalla epäillään latenttia tuberkuloosia, on tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä konsultoitava.

Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, sen hoito profylaktisella tuberkuloosihoidolla on käynnistettävä ennen Humira-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Humira-hoidon aloittamista myös siinä tapauksessa, että potilaalla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä, mutta latentin tuberkuloosin osoituskoe on negatiivinen, ja potilaalla, jolla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, eikä hoidon asianmukaisesta toteutuksesta ole varmuutta.

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia tuberkuloosin profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi Humira-hoidon aikana.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Humira-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

Humiraa saavilla potilailla on tavattu opportunistisia infektioita, kuten invasiivisia sieni-infektioita. TNF-antagonisteja saavilla potilailla näitä infektioita ei ole välttämättä tunnistettu ja tämä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

Jos potilaalle kehittyy sellaisia merkkejä ja oireita kuten kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyi niihin sokki tai ei, invasiivista sieni-infektiota tulisi epäillä ja Humiran anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös Humira-hoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Jos potilas osottautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Humira-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Humira-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoito aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten Humiraan, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Humiraa potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Humira-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Humira-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa Humira-hoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia. Humiraan liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia. Humiran annon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Humiran antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Humira-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyysreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-antagonisteilla. Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoitoa saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoitoa (hoidon aloitusikä ≤ 18 vuotta), markkinoilletulon jälkeinen adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja. Maligniteettiriskiä ei voida sulkea pois lapsilla ja nuorilla, jotka saavat TNF-antagonistihoitoa.

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa Humira-hoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Humiran yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Humiralla (ks.kohta 4.8)

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Humira-hoitoa, tai joilla Humira-hoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Humira-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Humira-hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita. TNF-salpaajia, kuten adalimumabia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen myös melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoahtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoahtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, tulee seuloa dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Seulonnan tulisi sisältää kolonoskopia ja biopsia paikallisten suositusten mukaisesti.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia), on ilmoitettu Humira-hoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Humira-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Humira-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkirokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa Humira-hoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Humira-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet adalimumabille kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Humira-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Humiran käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Humiran käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Humira-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Humira-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Humira-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Humira-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Humira-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF-salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista myös anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Adalimumabin ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNFα-salpaajien samanaikaista antoa ei suositella perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Leikkaus

Turvallisuustiedot Humiralla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Humira-potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien Humira-potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Humira ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

Iäkkäät potilaat

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin Humiralla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkin näistä infektioista olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski.

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 40 mg:n annoksessa. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Humiraa on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniili polyartriittia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Humiran käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

Humiran ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

Humiran ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Humira-annoksen jälkeen.

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumien lisääntymiseen vastasyntyneillä. Tiedot kerättiin prospektiivisesti noin 2 100 raskaudesta, joiden aikana oli tapahtunut adalimumabialtistus ja jotka olivat johtaneet elävän lapsen syntymään tiedossa olevin lopputuloksin (mukaan lukien tiedot yli 1 500:sta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneesta altistuksesta).

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei ole prekliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNFα:aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Adalimumabia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G ‑proteiinit hajoavat suolistossa proteolyysin kautta ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Näin ollen Humiraa voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Humira-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Humiran ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Humiraa on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai Humiraa ja 3 801 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % Humiraa ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

Humira-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Humira, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää. Humiran käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. Näistä pansytopeniaa, aplastista anemiaa ja keskus- ja ääreishermoston myeliinikatotapauksia on ilmoitettu harvoin. Myös lupusta, lupuksen kaltaisia oireistoja ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää on ilmoitettu.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (\*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7

Haittavaikutukset

| **Elinjärjestelmä** | **Yleisyys** | **Haittavaikutus** |
| --- | --- | --- |
| Infektiot\* | Hyvin yleiset | Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja ala­hengitys­tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia) |
| Yleiset | Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa),  suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti),  iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu),  korvatulehdukset,  suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot),  sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot),  virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti),  sieni-infektiot,  nivelinfektiot |
| Melko harvinaiset | Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti),  opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* ‑infektiot),  bakteeriperäiset infektiot,  silmäinfektiot,  divertikuliitti1) |
| Hyvän- ja pahan­laatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)\* | Yleiset | Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolu­syöpä ja okasolusyöpä),  hyvänlaatuiset kasvaimet |
| Melko harvinaiset | Lymfooma\*\*,  kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko­kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet),  melanooma\*\* |
| Harvinaiset | Leukemia1) |
| Tuntematon | Hepatospleeninen T-solu lymfooma1),  merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)1),  Kaposin sarkooma |
| Veri ja imukudos\* | Hyvin yleiset | Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi),  anemia |
| Yleiset | Leukosytoosi,  trombosytopenia |
| Melko harvinaiset | Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura |
| Harvinaiset | Pansytopenia |
| Immuuni­järjestelmä\* | Yleiset  Melko harvinaiset  Harvinaiset | Yliherkkyys,  allergiat (myös kausiallergiat)  Sarkoidoosi1),  vaskuliitti  Anafylaksia1) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleiset | Kohonneet rasva-arvot |
| Yleiset | Hypokalemia,  kohonneet virtsahappoarvot,  poikkeavat veren natriumarvot,  hypokalsemia,  hyperglykemia,  hypofosfatemia,  nestehukka |
|  |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset | Mielialanvaihtelut (mm. masennus),  ahdistuneisuus, unettomuus |
| Hermosto\* | Hyvin yleiset | Päänsärky |
| Yleiset | Parestesiat (mm. hypestesia),  migreeni,  hermojuuren kompressio |
| Melko harvinaiset | Aivohalvaus1),  vapina,  neuropatia |
| Harvinaiset | MS-tauti,  myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain–Barrén oireyhtymä)1) |
| Silmät | Yleiset | Näköhäiriöt,  sidekalvotulehdus,  luomitulehdus,  silmän turvotus |
| Melko harvinaiset | Kaksoiskuvat |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleiset | Kiertohuimaus |
| Melko harvinaiset | Kuurous,  tinnitus |
| Sydän\* | Yleiset | Takykardia |
| Melko harvinaiset | Sydänkohtaus1),  rytmihäiriöt,  kongestiivinen sydämen vajaatoiminta |
| Harvinaiset | Sydämenpysähdys |
| Verisuonisto | Yleiset | Hypertensio,  kuumat aallot,  hematooma |
| Melko harvinaiset | Aortan aneurysma,  valtimotukos,  tromboflebiitti |
| Hengityselimet, rinta­kehä ja välikarsina\* | Yleiset | Astma,  hengenahdistus,  yskä |
| Melko harvinaiset | Keuhkoembolia1),  interstitiaalinen keuhkosairaus,  keuhkoahtaumatauti,  pneumoniitti,  pleuraeffuusio1) |
| Harvinaiset | keuhkofibroosi1) |
| Ruoansulatus­elimistö | Hyvin yleiset | Vatsakipu,  pahoinvointi ja oksentelu |
| Yleiset | Ruoansulatuskanavan verenvuoto,  dyspepsia,  ruokatorven refluksitauti,  Sjögrenin oireyhtymä |
| Melko harvinaiset | Haimatulehdus,  dysfagia,  kasvojen turvotus |
| Harvinaiset | Suolen puhkeama1) |
| Maksa ja sappi\* | Hyvin yleiset | Kohonneet maksaentsyymiarvot |
| Melko harvinaiset | Kolekystiitti ja sappikivet,  maksan rasvoittuminen,  kohonneet bilirubiiniarvot, |
| Harvinaiset | Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen1),  autoimmuunihepatiitti1) |
| Tuntematon | Maksan vajaatoiminta1) |
| Iho ja ihonalainen kudos | Hyvin yleiset | Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma) |
| Yleiset | Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)1),  nokkosihottuma,  mustelmat (mm. purppura),  ihotulehdus (mm. ekseema),  kynsien murtuminen,  voimakas hikoilu,  alopesia,  kutina |
| Melko harvinaiset | Öinen hikoilu,  arpimuodostus |
| Harvinaiset  Tuntematon | Erythema multiforme1),  Stevens–Johnsonin oireyhtymä1),  angioedeema1),  ihon vaskuliitti1),  likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio1)  Dermatomyosiitin oireiden paheneminen1) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleiset | Luusto- ja lihaskipu |
| Yleiset | Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini­fosfokinaasiarvot) |
| Melko harvinaiset | Rabdomyolyysi,  systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED) |
| Harvinaiset | Lupuksen kaltainen oireyhtymä1) |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleiset | Munuaisten vajaatoiminta,  hematuria |
| Melko harvinaiset | Nokturia |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Melko harvinaiset | Erektiohäiriöt |
| Yleisoireet ja anto­paikassa todettavat haitat\* | Hyvin yleiset | Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus) |
| Yleiset | Rintakipu,  turvotus,  kuume1) |
| Melko harvinaiset | Inflammaatio |
| Tutkimukset\* | Yleiset  Tuntematon | Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen),  positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet),  kohonneet veren laktaatti­dehydrogenaasi­arvot  Painonnousu2) |
| Vammat ja myrkytykset | Yleiset | Hidas paraneminen |

\* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

\*\* myös avoimissa jatkotutkimuksissa

1) mukaan lukien spontaaniraportit

2) Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili Humiraa viikoittain saaneilla HS-potilailla oli yhdenmukainen Humiran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Uveiitti

Turvallisuusprofiili Humiraa joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen Humiran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla Humiraa ja 7,2 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 1,51 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektioista oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat Humira-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 0,04 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Humiralla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektioita (myös kuolemaan johtaneita infektioita, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektioita (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioidomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa Humira-tutkimuksissa 249:llä pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa Humira-tutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77:llä pediatrisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa Humira-tutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneessa Humira-tutkimuksessa 93:lla pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneessa Humira-tutkimuksessa 60:llä lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten Humira-tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291 Humira-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 % luottamusväli 4,4–10,5) maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti, kun taas 3 444 verrokkipotilaalla todettiin 6,3 (95 % luottamusväli 3,4–11,8) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Hoidon mediaanikesto oli 4,0 kk Humira-ryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 8,8 (95 % luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 % luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 % luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 % luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilas-hoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4)

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla Humiraa ja 8,1 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Humiraa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista ≥ 3 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruisiksi esiintyi 3,7 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–<4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 0,9 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin Humiran tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpitohoidossa lapsipotilailla, jotka saivat Humiraa painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immonosupressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,8 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa Humira-tutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, minkä jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 3 x ULN esiintyi 0,3 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveiittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä Humira-tutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani Humira-hoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 3 x ULN esiintyi 2,4 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin Humiran tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä Humiran ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään Humiraan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB04

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC50 on 0,1–0,2 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Humira-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenivät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenivät Humiran antamisen jälkeen. Humiraa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Humiraa käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuolessa, mukaan lukien TNFα:n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Humiraa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Humiran tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan. Humira 40 mg/0,4 ml -valmisteen aiheuttamaa pistoskohdan kipua arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, yksöissokkoutetussa kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin verrokkina vaikuttavaa valmistetta.

Nivelreumatutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10‑25 mg/vko. Humiraa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Humiraa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Humiraa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5‑25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Humiraa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Humiraa ja vuoroviikoin plaseboa. Ensimmäisen 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: Humira 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, Humira 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksissa VI ja VII tarkasteltiin molemmissa 60 keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa ≥ 18-vuotiasta potilasta. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat joko Humira 40 mg/0,8 ml -valmisteen käyttäjiä ja he olivat arvioineet keskimääräisen pistoskohdan kivun ainakin 3 cm (0–10 cm VAS-mittarilla) tai he eivät olleet aiemmin saaneet biologista lääkitystä ja olivat aloittamassa Humira 40 mg/0,8 ml -valmisteen käytön. Potilaat satunnaistettiin saamaan ensin kerta-annos joko Humira 40 mg/0,8 ml tai Humira 40mg/0,4 ml -valmistetta. Seuraavalla pistoskerralla potilaalle annettiin toista valmistetta kuin mitä hän oli saanut ensimmäisellä kerralla.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreuma-tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa VI ja VII oli pistoskohdan kipu välittömästi lääkkeenannon jälkeen VAS-asteikolla (0–10 cm) mitattuna.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Humiraa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8

ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa

(prosentuaalinen osuus potilaista)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vaste | Nivelreumatutkimus Ia\*\* | | Nivelreumatutkimus IIa\*\* | | Nivelreumatutkimus IIIa\*\* | |
|  | Lume/ MTXc  n = 60 | Humirab/ MTXc  n = 63 | Lume  n = 110 | Humirab  n = 113 | Lume/ MTXc  n = 200 | Humirab /MTXc  n = 207 |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52  b 40 mg Humiraa joka toinen viikko  c MTX = metotreksaatti  \*\* p < 0,01, Humira vs. Lume | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen ACR-vastekriteerien kaikkien yksittäisten osa-alueiden osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin lumelääkeryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg Humira-annostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

Nivelreumatutkimuksessa IV Humiraa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I–IV Humiraa saaneet potilaat saavuttivat lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50 -vasteet jopa 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Humiran ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Humira, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 9).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 9**  **ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V**  **(potilaiden prosentuaalinen osuus)** | | | | | | | |
| **Vaste** | | **MTX**  **n = 257** | **Humira**  **n = 274** | **Humira/MTX**  **n = 268** | **p-arvoa** | **p-arvob** | **p-arvoc** |
| ACR 20 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 62,6 % | 54,4 % | 72,8 % | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Viikko 104 | | 56,0 % | 49,3 % | 69,4 % | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 45,9 % | 41,2 % | 61,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Viikko 104 | | 42,8 % | 36,9 % | 59,0 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 27,2 % | 25,9 % | 45,5 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Viikko 104 | | 28,4 % | 28,1 % | 46,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä. | | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. Niistä 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

Viikolla 52 Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää Humiraa saaneilla 23,4 %. Humira/metotreksaattiyhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä Humira (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p = 0,447). Niistä 342:sta potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Humiraa monoterapiana tai Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi Humira-hoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa Humiraa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Humira/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän röntgentutkimuksella osoitettua etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 10).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 10  Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III | | | | |
|  | Lume/  MTXa | Humira/MTX  40 mg joka toinen viikko | Plasebo/MTX-Humira/MTX (95 % luottamusvälib) | p-arvo |
| TSS | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Eroosioaste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaatti  b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Humiran välillä.  c perustuu ranking analyysiin | | | | |

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 11).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 11  Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V | | | | | | |
|  | MTX  n = 257  (95 % luottamusväli) | Humira  n = 274  (95 % luottamusväli) | Humira/MTX  n = 268  (95 % luottamusväli) | p-arvoa | p-arvob | p-arvoc |
| TSS | 5,7 (4,2–7,3) | 3,0 (1,7–4,3) | 1,3 (0,5–2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Eroosioaste | 3,7 (2,7–4,7) | 1,7 (1,0–2,4) | 0,8 (0,4–1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 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-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä. | | | | | | |

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, p < 0,001) tai pelkkää Humiraa (50,7 %, p < 0,002 ja 44,5 %, p < 0,001).

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, Humira-monoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja Humira/metotreksaatti­yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Humira-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset Humiran kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III ja IV).

Nivelreumatutkimuksessa III useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa, paraneminen säilyi avoimen tutkimuksen viikkoon 520 asti (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää (p < 0,001) Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Humira-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250:llä potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

Pistoskohdan kipu

Nivelreuman yhdistetyissä vaihtovuoroisissa tutkimuksissa VI ja VII havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero välittömästi lääkkeenannon jälkeen havaitussa pistoskohdan kivussa valmisteiden Humira 40 mg/0,8 ml ja Humira 40 mg/0,4 ml välillä (VAS keskiarvo 3,7 cm vs. 1,2 cm asteikolla 0‑10 cm, p < 0,001). Tämä vastasi 84 % mediaanivähenemää pistoskohdan kivussa.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Humiraa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa keskimäärin 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1 %) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4 %) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat Humiraa 40 mg ihon alle joka toinen viikko vielä enintään 28 viikon ajan. Potilaat, joilla ASAS 20 jäi saavuttamatta viikkojen 12, 16 tai 20 kohdalla (n = 215; 54,7 %), siirtyivät ennenaikaisesti avoimeen hoitoon adalimumabin 40 mg:n annoksella iho alle joka toinen viikko. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

Suuremmassa selkärankareumatutkimuksessa I, johon osallistui 315 potilasta, Humiraa saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin ensimmäisen kerran viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 12).

|  |
| --- |
| **Taulukko 12**  **Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (selkärankareumatutkimus I)**  **Merkkien ja oireiden väheneminen** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vaste** | **Plasebo**  **n = 107** | **Humira**  **n = 208** |
| ASASa 20 |  |  |
| Viikko 2 | 16 % | 42 %\*\*\* |
| Viikko 12 | 21 % | 58 %\*\*\* |
| Viikko 24 | 19 % | 51 %\*\*\* |
| ASAS 50 |  |  |
| Viikko 2 | 3 % | 16 %\*\*\* |
| Viikko 12 | 10 % | 38 %\*\*\* |
| Viikko 24 | 11 % | 35 %\*\*\* |
| ASAS 70 |  |  |
| Viikko 2 | 0 % | 7 %\*\* |
| Viikko 12 | 5 % | 23 %\*\*\* |
| Viikko 24 | 8 % | 24 %\*\*\* |
| BASDAIb 50 |  |  |
| Viikko 2 | 4 % | 20 %\*\*\* |
| Viikko 12 | 16 % | 45 %\*\*\* |
| Viikko 24 | 15 % | 42 %\*\*\* |
| \*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä p < 0,001; < 0,01 kaikissa Humira/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla  a Selkärankareumaan liittyvät arvioinnit  b BASDAI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) | | |

Humira-hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi voimakkaampi paraneminen viikon 12 kohdalla, ja se säilyi viikkoon 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa II, johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta (mutta ne eivät aina olleet tilastollisesti merkitseviä).

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksessa nr-axSpA I arvioitiin potilaita, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimus nr-axSpA II oli hoidon keskeyttämistutkimus aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jotka saavuttivat remission avoimen Humira-hoidon aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

Tutkimuksessa nr-axSpA I Humira-hoitoa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin 185 potilaalla satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli aktiivinen, röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo Humira-ryhmässä 6,4 ja lumeryhmässä 6,5) ja ≥ 1 tulehduskipulääke oli ollut teholtaan riittämätön tai huonosti siedetty tai tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista.

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkovaiheen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat Humira-hoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät Humira-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

Taulukko 13

Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kaksoissokkovaihe  Vaste viikolla 12 | Lume  N = 94 | Humira  N = 91 |
| ASASa 40 | 15 % | 36 %\*\*\* |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %\*\* |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %\*\*\* |
| ASAS, osittainen remissio | 5 % | 16 %\*\*\* |
| BASDAIb 50 | 15 % | 35 %\*\* |
| ASDASc,d,e | -0,3 | -1,0\*\*\* |
| ASDAS, inaktiivinen tauti | 4 % | 24 %\*\*\* |
| hs-CRPd,f,g | -0,3 | -4,7\*\*\* |
| SPARCCh MRI sakroiliaaliset niveletd,i | -0,6 | -3,2\*\* |
| SPARCC MRI selkärankad,j | -0,2 | -1,8\*\* |
| a Arviointi: SpondyloArthritis international Society  b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  c Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)  d keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden  e n = 91 lume ja n = 87 Humira  f herkkä CRP-määritys (mg/l)  g n = 73 lume ja n = 70 Humira  h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada  i n = 84 lume ja Humira  j n = 82 lume ja n = 85 Humira  \*\*\*, \*\*, \*: tilastollisesti merkitsevä, p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05 kaikille vertailuille Humiran ja lumelääkkeen välillä. | | |

Avoimessa jatkotutkimuksessa Humira-hoitoa saaneilla potilailla paranema havaituissa oireissa ja löydöksissä säilyi 156 viikon ajan.

Inflammaation esto

Herkällä CRP-määrityksellä (hs-CRP) mitattuna tulehdusarvossa havaittiin merkitsevä paranema, joka säilyi 156 viikon ajan. Sakroiliaalinivelten ja selkärangan MRI:n tulehduslöydöksissä havaittiin merkitsevä paranema 104 viikon ajan.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Humira paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke, kun viikon 12 arvoja verrattiin lähtöarvoihin. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranema säilyi avoimen jatkotutkimuksen ajan viikolle 156.

Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste ≥ 2 tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat Humira 40 mg -hoitoa joka toinen viikko 28 viikon ajan. Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N = 305) (ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan Humira-hoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona Humiraa (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta tutkimuksen viikkoon 68 mennessä. Pahenemisvaiheeksi määriteltiin ASDAS-pistemäärä ≥ 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä, joiden välillä kului neljä viikkoa. Potilaita, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, oli Humira-ryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (70,4 % vs. 47,1 %, p < 0,001) (kuva 1).

**Kuva 1: Pahenemisvaiheeseen kulunut aika Kaplan–Meier-yhteenvetokäyrinä**

**tutkimuksessa nr-axSpA II**

|  |  |
| --- | --- |
| **PAHENEMISVAIHEELTA VÄLTTYMISEN TODENNÄKÖISYYS** |  |
|  | **AIKA (VIIKKOA)** |
| Hoito Lume Humira ∆ Rajattu | |

Huom. P = lume [riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)]; A = HUMIRA [riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)].

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti

Humiraa oireenmukaisena hoitona 12 viikon ajan. Näistä potilaista 37 potilasta (56,9 %) saavutti uudelleen remission (ASDAS < 1,3) 12 viikon kuluessa avoimen hoidon uudelleenaloittamisesta.

Tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana todettiin, että aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät viikkoon 68 mennessä tilastollisesti merkitsevästi enemmän potilailla, jotka saivat jatkuvaa Humira-hoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrätyillä potilailla (taulukko 14).

**Taulukko 14**

**Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kaksoissokkoutettu**  **Vaste viikolla 68** | **Lume**  **N = 153** | **Humira**  **N = 152** |
| ASASa,b 20 | 47,1 % | 70,4 %\*\*\* |
| ASASa,b 40 | 45,8 % | 65,8 %\*\*\* |
| ASASa, osittainen remissio | 26,8 % | 42,1 %\*\* |
| ASDASc, inaktiivinen tauti | 33,3 % | 57,2 %\*\*\* |
| Osittainen pahenemisvaihed | 64,1 % | 40,8 %\*\*\* |
| a Arviointi: SpondyloArthritis international Society  b Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.  c Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)  d Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS ≥ 1,3 mutta < 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä.  \*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä p-arvojen ollessa < 0,001 (\*\*\*) ja < 0,01 (\*\*). Kaikki vertailut Humiran ja lumeryhmän välillä. | | |

Nivelpsoriaasi

Humiraa (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (nivelpsoriaasitutkimukset I ja II) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Nivelpsoriaasitutkimus I kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50 % näistä potilaista käytti metotreksaattia. Nivelpsoriaasitutkimus II kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta. Näiden tutkimusten päätyttyä 383 potilasta siirtyi avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he jatkoivat Humiraa annoksella 40 mg joka toinen viikko.

Humiran tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen artropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni.

|  |
| --- |
| **Taulukko 15**  **ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa**  **(potilaiden prosentuaalinen osuus)** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Nivelpsoriaasitutkimus I | | Nivelpsoriaasitutkimus II | |
| Vaste | Lume  N = 162 | Humira  N = 151 | Lume  N = 49 | Humira  N = 51 |
| ACR 20 |  |  |  |  |
| Viikko 12 | 14 % | 58 %\*\*\* | 16 % | 39 %\* |
| Viikko 24 | 15 % | 57 %\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 50 |  |  |  |  |
| Viikko 12 | 4 % | 36 %\*\*\* | 2 % | 25 %\*\*\* |
| Viikko 24 | 6 % | 39 %\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 70 |  |  |  |  |
| Viikko 12 | 1 % | 20 %\*\*\* | 0% | 14 % \* |
| Viikko 24 | 1 % | 23 %\*\*\* | N/A | N/A |
| \*\*\* p < 0,001 kaikissa Humira/lume-vertailuissa  \* p < 0,05 kaikissa Humira/lume-vertailuissa  N/A ei käytettävissä | | | | |

Nivelpsoriaasitutkimuksessa I ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoitoa vai eivät. ACR-vasteet säilyivät avoimessa jatkotutkimuksessa jopa 136 viikon ajan.

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät röntgenkuvattiin lähtötilanteessa ja viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko Humiraa tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti Humiraa. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

Humira-hoito hidasti perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo ± keskihajonta) oli 0,8 ± 2,5 viikolla 24, kun taas Humira-ryhmässä se oli 0,0 ± 1,9 viikolla 48 (p < 0,001).

Taudin radiologinen eteneminen pysähtyi hoitoviikkoon 144 asti 84 prosentilla niistä Humira-hoitoa saaneista potilaista, joiden tauti ei ollut radiologisesti edennyt lähtötilanteen ja viikon 48 välillä (n = 102). Humira-hoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä arvioitiin HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) ja verrattiin lumehoitoon viikolla 24. Fyysinen toimintakyky pysyi lähtötilannetta parempana avoimen jatkotutkimuksen viikkoon 136 asti.

Psoriaasi

Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli krooninen läiskäpsoriaasi (≥ 10 % kehon pinta-alasta ja PASI-indeksi ≥ 12 tai ≥ 10) ja joille harkittiin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. 73 % psoriaasitutkimuksiin I ja II osallistuneista potilaista oli käyttänyt aiemmin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Psoriaasitutkimus III) myös aikuispotilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista läiskäpsoriaasia ja siihen liittyvää käsi- ja/tai jalkapsoriaasia ja joille harkittiin systeemistä hoitoa.

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa Humira-hoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg Humiraa joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), "vaikea” (41 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) Humiran tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Humiraa ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin ≥ PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), "keskivaikea” (48 %), "vaikea” (46 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Kaikkiin vaiheen 2 ja vaiheen 3 psoriaasitutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa Humiraa annettiin vielä vähintään 108 viikon ajan.

Psoriaasitutkimusten I ja II ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 16 PASI 75 -vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 16 ja 17).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 16**  **Psoriaasitutkimus I (REVEAL)**  **Tehotulokset 16 viikon kohdalla** | | |
|  | **Lumehoito**  **N = 398**  **n (%)** | **Humira (40 mg joka 2. viikko)**  **N = 814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna  b p < 0,001, Humira vs. lumehoito | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 17  Psoriaasitutkimus II (CHAMPION)  Tehotulokset 16 viikon kohdalla | | | |
|  | Lumehoito  N = 53  n (%) | Metotreksaatti  N = 110  n (%) | Humira (40 mg joka 2. viikko)  N = 108  n (%) |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 Humira vs. lumehoito  b p < 0,001 Humira vs. metotreksaatti  c p < 0,01 Humira vs. lumehoito  d p < 0,05 Humira vs. metotreksaatti | | | |

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan lumehoitoa viikolla 33, menetti riittävän vasteen (PASI-indeksi viikon 33 jälkeen ja viikolla 52 tai sitä ennen oli sellainen, että PASI-vaste lähtötilanteeseen nähden oli < 50, ja indeksi suureni vähintään 6 pistettä viikkoon 33 nähden). Humira-hoitoa jatkaneessa ryhmässä näin tapahtui vain 5 %:lle potilaista (p < 0,001). 38 % (25/66) niistä potilaista, jotka menettivät riittävän vasteen lumehoitoon satunnaistamisen jälkeen ja siirtyivät myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, saavutti jälleen PASI 75 -vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja 55 % (36/66) 24 hoitoviikon jälkeen.

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa Humira-hoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi Humira-hoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 hoitoviikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitojakson aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoitoviikon kuluttua riippumatta siitä, esiintyikö relapseja keskeyttämisjakson aikana (69,1 % [123/178] potilaista, joilla oli relapsi keskeyttämisjakson aikana, ja 88,8 % [95/107] potilaista, joilla ei ollut relapsia keskeyttämisjakson aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni merkitsevästi viikkoon 16 mennessä lähtötilanteeseen nähden, kun tuloksia verrattiin lumehoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkitsevästi verrattuna lumehoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg annosta joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi Humira- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai Humiraa aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat Humira-hoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi Humiran ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko Humiraa (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa Humira-hoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 18). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät Humira-hoidosta.

Taulukko 18

Psoriaasitutkimus IV Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Päätetapahtuma | Viikko 16  lumekontrolloitu | | Viikko 26  lumekontrolloitu | | Viikko 52  avoin jakso |
| lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F puhdas/melkein puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0.001, Humira *vs.* lumelääke | | | | | |

Humira-hoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

Hidradenitis suppurativa

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

HS-I-tutkimuksessa (PIONEER I) arvioitiin 307 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai Humiraa (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). Samanaikainen antibioottien käyttö ei ollut sallittua tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A Humiraa saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (Humira 40 mg kerran viikossa, Humira 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat hoitojaksolla B 40 mg Humiraa kerran viikossa.

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai Humiraa (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). 19,3 % potilaista jatkoi lähtötilanteen oraalista antibioottihoitoa tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A Humiraa saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (Humira 40 mg kerran viikossa, Humira 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumehoitoa hoitojaksolla B.

HS-I- ja HS-II-tutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa Humiraa annettiin 40 mg kerran viikossa. Keskimääräinen altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptista ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioiden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen avulla (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen). HS-tautiin liittyvän ihokivun vähenemistä arvioitiin numeerisella arviointiasteikolla potilailla, joilla lähtötilanteen aloituspistemäärä oli tutkimukseenottohetkellä vähintään kolme 11-portaisella asteikolla.

Merkitsevästi suurempi osuus Humiraa saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkitsevästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 19). Humiraa saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

Taulukko 19: Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | HS-tutkimus I | | HS-tutkimus II | |
| Lumehoito | 40 mg Humiraa kerran viikossa | Lumehoito | 40 mg Humiraa kerran viikossa |
| HiSCR-vaste (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)a | N = 154 40 (26,0 %) | N = 153 64 (41,8 %)\* | N = 163  45 (27,6 %) | N = 163  96 (58,9 %)\*\*\* |
| ≥ 30 % ihokivun vähenemäb | N = 109 27 (24,8 %) | N = 122 34 (27,9 %) | N = 111  23 (20,7 %) | N = 105  48 (45,7 %)\*\*\* |
| \* *p*< 0,05, \*\*\**p* < 0,001, Humira vs. lumehoito  a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.  b Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu. | | | | |

Humira-hoito (40 mg kerran viikossa) pienensi merkitsevästi absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen riskiä. Lumeryhmässä Humira-ryhmään verrattuna noin kaksinkertaisella määrällä potilaita esiintyi absessien pahenemista (23,0 % vs. 11,4 %) ja vuotavien fistelien pahenemista (30,0 % vs. 13,9 %) HS-I- ja HS-II-tutkimuksen ensimmäisten 12 viikon aikana.

Viikon 12 kohdalla seuraavilla osa-alueilla tapahtui lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkehoitoon TSQM-kyselylomakkeella mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus) ja fyysinen terveys SF-36-mittarin fyysisen osion yhteispisteillä mitattuna (HS-I-tutkimus).

Vähintään osittaisen vasteen Humira-hoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli Humira-hoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 20).

Taulukko 20: Osuus potilaistaa, jotka saavuttivat HiSCR-vasteenb 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikottaisen Humira-hoidon jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

|  | **Lumehoito (hoidon keskeyttäminen) N = 73** | **40 mg Humiraa joka toinen viikko N = 70** | **40 mg Humiraa kerran viikossa N = 70** |
| --- | --- | --- | --- |
| Viikko 24 | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| Viikko 36 | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |
| a Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen Humira-hoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.  b Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi. | | | |

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista Humira-hoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään, 96 viikon ajan jatkuneen Humira-hoidon (40 mg kerran viikossa) aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuslöydöksiä.

Potilailla, joilla Humira-hoito keskeytettiin HS-I- ja HS-II-tutkimuksissa viikon 12 kohdalla, HiSCR-prosentti palautui 12 viikon kuluttua Humira-hoidon (40 mg kerran viikossa) uudelleenaloittamisesta samalle tasolle kuin ennen keskeyttämistä (56,0 %).

Crohnin tauti

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Aminosalisylaatit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin Crohn-tutkimuksessa I (CLASSIC I) ja Crohn-tutkimuksessa II (GAIN). Crohn-tutkimuksessa I 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2, 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2, tai 40 mg Humiraa viikolla 0 ja 20 mg Humiraa viikolla 2. Crohn-tutkimukseen II otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

Crohn-tutkimuksessa III (CHARM) arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. Crohn-tutkimuksessa III 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 40 mg Humiraa kerran viikossa tai lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70:lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vasteprosentit on esitetty taulukossa 21.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 21**  **Kliininen remissio ja vasteet**  **(% potilaista)** | | | | | |
|  | Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia | | | Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat | |
|  | Lumelääke  N = 74 | Humira  80/40 mg  N = 75 | Humira  160/80 mg  N = 76 | Lumelääke  N = 166 | Humira  160/80 mg  N = 159 |
| Viikko 4 |  |  |  |  |  |
| Kliininen remissio | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Kaikki p-arvot on saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Humiraa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-antagonistihoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitojaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 22**  **Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito**  **(% potilaista)** | | | |
|  | Lumelääke | 40 mg Humiraa joka toinen viikko | 40 mg Humiraa kerran viikossa |
| **Viikko 26** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **Viikko 56** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  \*\* p < 0,02 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja | | | |

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43 % Humiraa ylläpitohoitona saaneista ja 30 % lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpitohoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkitsevästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät kliinisessa remissiossa. Kliininen vaste (CR-100) säilyi 102 (tutkimuksessa I) ja 233 potilaalla (tutkimuksissa II ja III).

Elämänlaatu

Crohn-tutkimuksissa I ja II potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Humiraa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös Crohn-tutkimuksessa III viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Ulseratiivinen koliitti

Toistuvien Humira-annosten turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joiden ulseratiivinen koliitti oli aktiivisuudeltaan keskivaikea tai vaikea (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3).

UC-I-tutkimuksessa 390 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin TNF-antagonisteja, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä viikkojen 0 ja 2 kohdalla tai 160 mg Humiraa viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 80 mg viikon 2 kohdalla tai 80 mg Humiraa viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg viikon 2 kohdalla. Viikon 2 jälkeen kummankin adalimumabiryhmän potilaat saivat 40 mg 2 viikon välein. Kliinisen remission saavuttaminen (määritelmänä Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1) arvioitiin viikon 8 kohdalla.

UC-II-tutkimuksessa 248 potilasta sai 160 mg Humiraa viikon 0 kohdalla, 80 mg viikon 2 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg 2 viikon välein, ja 246 potilasta sai lumelääkettä. Kliinisiä tuloksia arvioitiin remission induktion osalta viikon 8 kohdalla ja remission ylläpidon osalta viikon 52 kohdalla.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi alussa 160/80 mg Humiraa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (Humira 18 % vs. lume 9 %, p = 0,031) että UC-II-tutkimuksessa (Humira 17 % vs. lume 9 %, p = 0,019). UC-II-tutkimuksessa niistä Humiraa saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 23

Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa

(Prosenttia potilaista)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lume** | **Humira 40 mg**  joka toinen viikko |
| Viikko 52 | **N = 246** | **N = 248** |
| Kliininen vaste | 18 % | 30 %\* |
| Kliininen remissio | 9 % | 17 %\* |
| Limakalvon paraneminen | 15 % | 25 %\* |
| Remissiossa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan a | 6 %  (N = 140) | 13 % \*  (N = 150) |
| Viikot 8 ja 52 |  |  |
| Pitkäkestoinen vaste | 12 % | 24 %\*\* |
| Pitkäkestoinen remissio | 4 % | 8 %\* |
| Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen | 11 % | 19 %\* |
| Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1  Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 1.  \*p < 0,05, Humira vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu  \*\*p < 0,001, Humira vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu  a  Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa | | |

Niistä potilaista, jotka saivat vasteen viikolla 8, viikon 52 kohdalla 47 % oli säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa ≥ 90 vuorokautta.

Aiempi infliksimabilla toteutettu TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 40 prosentilla UC-II-tutkimuksen potilaista. Näillä potilailla adalimumabin teho oli heikompi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF-antagonistihoitoa. Potilaista, joiden aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut, viikon 52 kohdalla remission saavutti 3 % lumehoitoa saaneista ja 10 % adalimumabihoitoa saaneista.

UC-I ja -II -tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavan kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan.

Sairaalahoitoon joutuminen

Humira-tutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I ja UC-II -tutkimusten aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, Humira-hoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui Humira-hoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

Elämänlaatu

UC-II –tutkimuksessa Inflammatory Bowel Disease Questionaire (IBDQ)-pisteet paranivat adalimumabihoitoa saaneilla.

*Uveiitti*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoloitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (peroraalinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, minkä jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

UV II -tutkimuksessa arvioitiin 226 potilasta, joiden inaktiivinen uveiitti vaati lähtötilanteessa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa (peroraalinen prednisoni 10–35 mg/vrk) taudin hallinnassa pysymiseksi. Tämän jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 19 mennessä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa ”hoidon epäonnistumiseen kuluva aika”. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli monitekijäinen vastemuuttuja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Potilaat jotka olivat mukana UV I ja UV II -tutkimuksissa olivat oikeutettuja osallistumaan kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jonka alkuperäinen suunniteltu kesto oli 78 viikkoa. Potilaat saivat jatkaa tutkimuslääkkeellä viikon 78 jälkeen, siihen saakka kun he saivat Humiraa.

*Kliininen vaste*

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin Humira-ryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 24). Kummassakin tutkimuksessa Humira-hoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 2).

**Taulukko 24**

**Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analyysi**  **Hoito** | **N** | **Epäonnistuminen** **N (%)** | **Mediaani-aika epäonnistu-miseen (kk)** | **HRa** | **95 % lv, HRa** | ***P*-arvo**b |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| Lume | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumabi | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36–0,70 | < 0,001 |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| Lume | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumabi | 115 | 45 (39,1) | EAc | 0,57 | 0,39–0,84 | 0,004 |

Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

a Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

b 2-tahoinen p-arvo laskettiin log-rank-testillä

c EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

**Kuva 2: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_6 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV I -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | Lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumabi |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV II -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | Lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumabi |
| Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = HUMIRA (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä). | | | | | |

UV I -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja adalimumabin hyväksi vs. lume kunkin hoidon epäonnistumisen osatekijän osalta. UV II -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja vain näöntarkkuuden osalta, mutta muutkin osatekijät olivat adalimumabilla numeerisesti paremmat.

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian sekundaaristen komplikaatioiden, kaihileikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä ≤ 0,5+, lasiaissamentumien aste ≤ 0,5+) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli ≤ 7,5 mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut < 5 kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

*Elämänlaatu*

Kummassakin kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden ilmoittamia lopputulemia näköön liittyvästä toimintakyvystä NEI VFQ-25-kyselyllä. Humira oli numeerisesti parempi valtaosassa alaosioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaosioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaosioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet Humira-hoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Nivelreumatutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin anti-adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Avaintutkimuksissa anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 5,5 %:lla (58/1 053) adalimumabia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla (2/370) lumeryhmän potilaista. Niiden ilmaantuvuus oli 12,4 % potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6 % potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 15,8 %:lla (27/171) niistä idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 4–17-vuotiaista potilaista, jotka saivat adalimumabia. Potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ilmaantuvuus oli 25,6 % (22/86), kun taas potilailla, joilla adalimumabia käytettiin metotreksaattihoidon lisänä, ilmaantuvuus oli 5,9 % (5/85). Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 7 %:lla (1/15) idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 < 4-vuotiaista tai alle 15 kg painavista 4-vuotiaista tai vanhemmista potilaista. Tämä yksi potilas sai samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 10,9 %:lla (5/46) adalimumabia saaneista potilaista. Potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ilmaantuvuus oli 13,6 % (3/22), kun taas potilailla, joilla adalimumabia käytettiin metotreksaattihoidon lisänä, ilmaantuvuus oli 8,3 % (2/24).

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 38:lla 376:sta adalimumabia saaneesta nivelpsoriaasipotilaasta (10 %). Insidenssi oli 13,5 % (24/178) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 7 % (14/198) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 17:llä 204:sta adalimumabia saaneesta selkärankareumapotilaasta (8,3 %). Insidenssi oli 8,6 % (16/185) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 5,3 % (1/19) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Kun 152 röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavaa potilasta sai jatkuvaa adalimumabihoitoa, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 8 potilaalla (5,3 %).

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta (2,6 %) ja 19:llä 487:stä ulseratiivista koliittia sairastavasta potilaasta (3,9 %).

Kun 920 aikuista psoriaasipotilasta sai adalimumabia monoterapiana, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 77 tutkimushenkilöllä (8,4 %).

Pitkään adalimumabimonoterapiahoitoa saaneilla aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, jotka osallistuivat hoidon keskeyttämistä ja uudelleenaloitusta arvioivaan tutkimukseen, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin hoidon uudelleenaloituksen jälkeen (11/482 potilaalla; 2,3 %) samassa määrin kuin ennen hoidon keskeytystä (11/590 potilaalla; 1,9 %).

Kun 38 pediatrista psoriaasipotilasta sai 0,8 mg/kg adalimumabia monoterapiana, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 5 tutkimushenkilöllä (13 %).

Kun 99 keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa sairastavaa tutkimushenkilöä sai adalimumabia, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 10 tutkimushenkilöllä (10,1 %).

Keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia sairastavilla lapsilla anti-adalimumabivasta-aineita esiintyi 3,3 %:lla adalimumabia saavista potilaista.

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuispotilailla anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 4,8 %:lla (12/249) adalimumabihoitoa saaneista potilaista.

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista ulseratiivista koliittia sairastavilla lapsilla anti-adalimumabivasta-aineita esiintyi 3 %:lla adalimumabia saavista potilaista.

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, vasta-aineiden esiintyvyyksien vertailu muita valmisteita koskevien vasta-aineiden esiintyvyyksiin ei ole tarkoituksenmukaista.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa (pJIA-tutkimukset I ja II) lapsilla, joilla oli aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti tai taudinkulultaan polyartikulaarinen idiopaattinen juveniili artriitti. Idiopaattisen juveniilin artriitin alkuvaihe vaihteli, mutta useimmiten kyseessä oli aluksi reumatekijänegatiivinen tai -positiivinen polyartriitti tai leviävä oligoartriitti.

pJIA-I

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina NSAID-lääkkeitä ja/tai prednisonia (≤ 0,2 mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m2 Humira-hoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25

Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ikäryhmä | Potilasmäärä lähtötilanteessa, n (%) | Minimi-, mediaani- ja maksimiannos |
| 4–7 v | 31 (18,1) | 10, 20 ja 25 mg |
| 8–12 v | 71 (41,5) | 20, 25 ja 40 mg |
| 13–17 v | 69 (40,4) | 25, 40 ja 40 mg |

Potilaat, joilla saavutettiin ACR Paediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko Humiraa (24 mg/m2, enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa ACR Paediatric -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja > 30 % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 26

Idiopaattinen juveniili polyartriittitutkimuksen PedACR 30 –vasteprosentit

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ryhmä | Metotreksaatti | | Ei metotreksaattia | |
| Vaihe |  | |  | |
| Avoin aloitusvaihe, 16 viikkoa |  | |  | |
| PedACR 30 -vaste (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Tehokkuustulokset | | | | |
| Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa | Humira/MTX  (N = 38) | Lume/MTX  (N = 37) | Humira  (N = 30) | Lume  (N = 28) |
| Potilaat, joilla esiintyi taudin pahenemis­vaiheita 32 viikon aikana a (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37) b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28) c |
| Pahenemisvaiheen alkamiseen kuluneen ajan mediaani | > 32 viikkoa | 20 viikkoa | > 32 viikkoa | 14 viikkoa |

a PedACR 30/50/70 -vasteprosentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä

b p = 0,015

c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), ACR Paediatric 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat Humiraa koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita Humiran ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän Humira-hoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2 – < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat Humira-valmistetta kerta-annoksen 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat Humiraa koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatrista potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Humiraa 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat Humiraa 24 mg/m2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta).

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä Humira-ryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta Humira-ryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Humiran tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatrisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi (määritelmänä lääkärin yleisarvio ≥ 4 tai > 20 % kehon pinta-alasta tai > 10 % kehon pinta-alasta sekä hyvin paksuja leesioita tai PASI ≥ 20 tai ≥ 10 sekä kliinisesti merkittäviä muutoksia kasvoissa, sukuelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalohoito tai valohoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

Potilaat saivat Humiraa 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin Humira 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Humiraa 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 27: Tehotulokset pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla** | | |
|  | MTXa N = 37 | Humira (0,8 mg/kg joka 2. viikko) N = 38 |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdasc | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotreksaatti  b p = 0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX  c p = 0,083, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX | | |

Jos potilas saavutti PASI 75 -vasteen ja lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas, hoito keskeytettiin enintään 36 viikoksi ja potilasta seurattiin taudin pahenemisen varalta (lääkärin yleisarvio huononee vähintään 2 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoitona 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkovaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa PASI 75 -vaste ja lääkärin yleisarvio puhdas tai melkein puhdas iho säilyivät vielä enintään 52 viikon ajan ilman uusia turvallisuuslöydöksiä.

*Hidradenitis suppurativa nuorilla*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä Humira-tutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen, että taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis- että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

Crohnin tauti lapsilla

Humira-hoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn’s Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyysongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteessa. ≥ 40 kg painoiset potilaat saivat 160 mg annoksen viikolla 0 ja 80 mg annoksen viikolla 2. Alle 40 kg painoiset taas saivat 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2.

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 28).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 28**  **Ylläpitohoito** | | |
| **Paino** | **Pieni annos** | **Tavanomainen annos** |
| < 40 kg | 10 mg joka 2. viikko | 20 mg joka 2. viikko |
| ≥ 40 kg | 20 mg joka 2. viikko | 40 mg joka 2. viikko |

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 26 (määritelmä: PCDAI-pisteet ≤ 10).

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 29 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 30.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 29**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kliininen PCDAI-remissio ja vaste** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko**  **N = 93** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko**  **N = 95** | **p-arvo**\* |
| **Viikko 26** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Kliininen vaste | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Viikko 52** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Kliininen vaste | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 30**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko** | **p-arvo1** |
| **Lopetti kortikosteroidit** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| Viikko 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Viikko 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Lopetti immunomodulantit2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| Viikko 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Fistelien remissio3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| Viikko 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Viikko 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.  2 Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.  3 Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen. | | | |

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenivat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n = 100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoidon jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

*Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatrista potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopialla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävää vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua Humira-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 tai induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistunutta potilasta saivat avoimesti Humira-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

Viikolla 8 62 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaisten Mayo-pisteiden lasku ≥ 2 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), satunnaistettiin yhtäläisessä suhteessa saamaan joko kaksoissokkoutettua Humira-ylläpitohoitoa annoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa tai ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko. Lisäksi 12 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ennen tutkimusasetelman muuttamista, mutta heitä ei otettu mukaan tehon varmistamiseksi tehtyyn analyysiin.

Taudin pahenemisvaihe määriteltiin osittaisten Mayo-pisteiden nousuksi vähintään 3 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 0–2 viikolla 8), vähintään 2 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 3–4 viikolla 8) tai vähintään 1 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 5–6 viikolla 8).

Potilaat, jotka täyttivät taudin pahenemisvaiheen kriteerit viikolla 12 tai sen jälkeen, satunnaistettiin saamaan uutena induktioannoksena 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) tai annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg), minkä jälkeen he jatkoivat hoitoa omalla ylläpitoannoksellaan.

*Tehotulokset*

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua Humira-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31.

**Taulukko 31: Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  Enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1  N = 30 | **Humirab**, c  Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1  N = 47 |
| Kliininen remissio | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| aHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  bHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  c Ei sisällä avointa Humira-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6  Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa | | |

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvon paranemista (määritelmä: Mayo-endoskopiaosion pisteet ≤ 1), viikolla 8 remissiossa olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiossa ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua Humira-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 32).

**Taulukko 32: Tehotulokset viikolla 52**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Enintään 40 mg joka toinen viikko**  N = 31 | **Humirab**  **Enintään 40 mg viikossa**  N = 31 |
| Kliininen remissio potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Kliininen vaste potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Limakalvon paraneminen potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Kliininen remissio potilailla, joiden tauti oli remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaanc | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| aHumira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko  bHumira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa  c Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa  Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. | | |

Muita eksploratiivisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vaste pediatrisen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 33).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 33: Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan** | | |
|  | **Viikko 8** | |
| **Humiraa**  **Enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1**  N = 30 | **Humirab,c**  **Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1**  N = 47 |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
|  | **Viikko 52** | |
| **Humirad**  **Enintään 40 mg joka toinen viikko**  N = 31 | **Humirae**  **Enintään 40 mg viikossa**  N = 31 |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| aHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  bHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  c Ei sisällä avointa Humira-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  d Humira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko  e Humira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa  Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6  Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia  Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. | | |

Niistä Humira-hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

*Elämänlaatu*

Humira-hoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III- pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

*Uveiitti lapsilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta a lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen lääkityksen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

*Kliininen vaste*

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 3, p < 0,0001 log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12‑0,49]).

**Kuva 3: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan‑Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISEN TODENNÄKÖISYYS** | Humira PED UV KM Curve REVISED 3 | | | | |
|  | **AIKA (VIIKKOJA)** | | | | |
|  | Hoito | Humira PED UV KM Curve 11 | Lume | Humira PED UV KM Curve 11 | Adalimumabi |
|  | Huom.: P = Lume (Riskille alttiiden määrä); H = HUMIRA (Riskille alttiiden määrä). | | | | |

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64 % 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25–10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11‑15 ml/h, jakautumistilavuus (Vss) vaihteli välillä 5‑6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n joka toinen viikko adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8‑9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2– < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m2, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavat 6–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikon 68 kohdalla 8,0 ± 4,6 μg/ml.

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 μg/ml adalimumabimonoterapian aikana (40 mg joka toinen viikko).

Kun kroonista läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille oli annettu 0,8 mg/kg (enintään 40 mg) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli noin 7,4 ± 5,8 µg/ml (variaatiokerroin 79 %).

Kun hidradenitis suppurativaa sairastaville aikuispotilaille annettiin 160 mg Humira-annos viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienin adalimumabipitoisuus oli noin 7–8 μg/ml viikolla 2 ja viikolla 4. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (arvot viikoilta 12–36) oli noin 8–10 μg/ml, kun adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa.

Adalimumabialtistus nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Nuorille HS-tautia sairastaville potilaille suositeltava annostus on 40 mg joka toinen viikko. Koska elimistön koko voi vaikuttaa adalimumabialtistukseen, nuoret, jotka painavat enemmän ja joiden vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä aikuisille suositellusta annoksesta 40 mg joka viikko.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 μg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 μg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 μg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Humiraa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 4 oli 15,7 ± 6,6 µg/ml, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja 10,6 ± 6,1 µg/ml, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä 9,5 ± 5,6 µg/ml ja pienen annoksen ryhmässä 3,5 ± 2,2 µg/ml. Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikolla 52 joko 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg joka viikko) tai 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg joka viikko).

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 μg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8 μg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Humiraa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville pediatrisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 5,01 ± 3,28 µg/ml viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen (± keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 15,7 ± 5,60 μg/ml viikolla 52.

Kun uveiittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 80 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg adalimumabia joka toinen viikko alkaen viikolla 1, vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli noin 8–10 μg/ml.

Adalimumabialtistus uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä ≥ 40 kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

Plasmapitoisuuden ja PedACR 50 -vasteen välinen altistus-vastesuhde arvioitiin juveniilia idiopaattista artriittia (pJIA ja ERA) sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Havaittava adalimumabin pitoisuus plasmassa, joka aiheuttaa puolet todennäköisestä PedACR 50 -vasteiden enimmäismäärästä (EC50), oli 3 μg/ml (95 % luottamusväli 1‑6 μg/ml).

Adalimumabi pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 μg/ml (95 % luottamusväli 0,4‑47,6 [PASI 75] ja 1,9‑10,5 [PGA]).

Eliminaatio

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9‑17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrsijän TNF:n kanssa, ja koska jyrsijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25°C:ssa 14 päivän ajan. Ruiskua tai kynää tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Humira 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi). Männän tulppa on bromibutyylikumia ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkaukset:

* 1 esitäytetty ruisku (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 1 puhdistuslappu läpipainopakkauksessa.
* 2 esitäytettyä ruiskua (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
* 4 esitäytettyä ruiskua (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 4 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
* 6 esitäytettyä ruiskua (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 6 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Humira 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttökynässä (sisältäen esitäytetyn ruiskun) potilaan käyttöön. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, männän tulppa on bromibutyylikumia ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkaukset:

* 1 esitäytetty kynä (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
* 2 esitäytettyä kynää (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
* 4 esitäytettyä kynää (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 4 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
* 6 esitäytettyä kynää (0,4 ml steriiliä liuosta) ja 6 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8 syyskuu 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 syyskuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annosruisku sisältää 80 mg adalimumabia.

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annoskynä sisältää 80 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 80 mg:n annoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. lääkemuoto

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos.

4. kliiniset tiedot

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Humiran ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

* keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
* vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Humiraa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Humiran on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasi

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Humira on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja nuorille 12 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Crohnin tauti

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Crohnin tauti lapsilla

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon vähintään 6‑vuotiailla lapsipotilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saavutettu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Ulseratiivinen koliitti

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste tavanomaisille hoidoille mukaan lukien kortikosteroidi ja 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini on ollut riittämätön, tai potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Humira on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. kortikosteroidit ja/tai 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini (AZA)) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Uveiitti

Humira on tarkoitettu ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa, tai joille kortikosteroidihoito ei sovi.

Uveiitti lapsilla

Humira on tarkoitettu pediatrisen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai tavanomainen hoito on ollut huonosti siedettyä, tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Humira-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Humira-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Humira-hoitoa saaville potilaille tulee antaa Potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Humira-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Humira-hoidon aikana.

Annostus

Nivelreuma

Humiran annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Humira-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Humira-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Humira-annokselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annostuksen suurentaminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko hyödyttää osaa potilaista.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita uudelleen.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Psoriaasi

Aikuispotilailla suositellaan Humira-hoidon aloittamista aloitusannoksella 80 mg ihon alle, jonka jälkeen potilas jatkaa annoksella 40 mg ihon alle joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Ylläpitoannosta varten on saatavilla Humira 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa ja/tai esitäytetyssä kynässä.

Jos potilaalla ei saavuteta vastetta 16 viikon hoidon aikana, hoidon jatkamista tulee harkita tarkoin.

Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä Humira-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annostuksen suurentamisen jälkeen, viikottaisen 40 mg annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annostus myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastaville aikuispotilaille suositeltava Humira-annostus on ensin 160 mg päivänä 1 (kaksi 80 mg injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg kaksi viikkoa myöhemmin päivänä 15. Kaksi viikkoa myöhemmin (päivänä 29) siirrytään käyttämään 40 mg annosta kerran viikossa tai 80 mg annosta joka toinen viikko. Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Humira-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Humira-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lievity 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Humira-annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Humira-hoito tulisi aloittaa annoksella 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Humiraa viikolla 0 (kaksi 80 mg injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Humira-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Humira voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteessa, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annostuksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpipitohoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Ulseratiivinen koliitti

Keskivaikeaa tai vaikeaa ulseratiivista koliittia sairastavien aikuispotilaiden suositettu aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (kaksi 80 mg injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Humira-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annostuksella 40 mg joka toinen viikko  osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 2‑8 viikon kuluessa. Humira-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Uveiitti*

Uveiittia sairastaville aikuispotilaille suositeltava aloitusannos on 80 mg, jonka jälkeen annetaan 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Ylläpitoannosta varten on saatavilla Humira 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa ja/tai esitäytetyssä kynässä. Kokemusta hoidon aloituksesta yksinään Humira-valmisteella on rajallisesti. Humira-hoito voidaan aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuositusten mukaisesti kahden viikon kuluttua Humira-hoidon aloituksesta.

On suositeltavaa, että jatkuvan, pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit arvioidaan vuosittain (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

*Läiskäpsoriaasi lapsilla*

Humiran turvallisuus ja teho 4‑17 vuoden ikäisten lasten läiskäpsoriaasin hoidossa on varmistettu. Suositeltu Humira-annos on enintään 40 mg/annos.

*Hidradenitis suppurativa nuorilla (12 vuoden iästä alkaen, kun paino on vähintään 30 kg)*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä Humira-tutkimuksia. Humiran annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

Suositeltu Humira-annos on 80 mg ihonalaisena injektiona viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikosta 1.

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Humira-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annostuksen suurentamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Humira-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Humira-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lievity 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, Humira voidaan aloittaa uudelleen asianmukaisella tavalla.

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. aikuisia koskeva tieto kohdasta 5.1).

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 12 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tautia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 1). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 1. Humira-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Aloitusannos** | **Ylläpitoannos alkaen viikolta 4** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 40 kg | * 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2   Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa   * 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2   On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi. | 40 mg joka toinen viikko |

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annostuksen suurentamisesta:

* <  40 kg: 20 mg joka viikko
* ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 12 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

*Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Ulseratiivista koliittia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Humira-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 2). Humira annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 2. Humira-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Potilaan paino** | **Aloitusannos** | **Ylläpitoannos alkaen viikolta 4\*** |
| < 40 kg | * 80 mg viikolla 0 (yksi 80 mg:n injektio) ja * 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio) | * 40 mg joka toinen viikko |
| ≥ 40 kg | * 160 mg viikolla 0 (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja * 80 mg viikolla 2 (yksi 80 mg:n injektio) | * 80 mg joka toinen viikko |
| \* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Humira-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrätyllä ylläpitoannoksella. | | |

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 8 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

*Uveiitti lapsilla*

Uveiittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveiitin hoidosta Humiralla ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

**Taulukko 3. Humira-annos uveiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| **Potilaan paino** | **Annos** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |
| ≥ 30 kg | 40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |

Kun Humira-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpitohoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80  mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa Humira-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Humiraa alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on suositeltavaa arvioida vuosittain (ks. kohta 5.1).

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Humiraa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja annostelumuotoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi.

Infektiot

Potilaat, jotka käyttävät TNF-antagonisteja ovat herkempiä vakaville infektioille. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi lisätä infektioiden kehittymisen riskiä. Potilaita tulee täten seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Humira-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa tulee jatkaa siihen saakka.

Humira-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa. Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) riskialueilla, Humira-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Humira-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Humiran antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Humiran käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Vakavat infektiot

Vakavia infektioita, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieni-infektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektioista, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu Humiraa käyttävillä potilailla.

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja vakavia infektioita ovat pneumonia, pyelonefriitti, septinen niveltulehdus ja sepsiksen kaltaiset infektiot. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu.

Tuberkuloosi

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota ja uusia tapauksia. Raportit sisälsivät sekä keuhko- että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunut) tuberkuloosia.

Ennen Humira-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä Potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Humira-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Alla kuvatuissa tilanteissa Humira-hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on harkittava hyvin huolellisesti.

Jos potilaalla epäillään latenttia tuberkuloosia, on tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä konsultoitava.

Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, sen hoito profylaktisella tuberkuloosihoidolla on käynnistettävä ennen Humira-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Humira-hoidon aloittamista myös siinä tapauksessa, että potilaalla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä, mutta latentin tuberkuloosin osoituskoe on negatiivinen, ja potilaalla, jolla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, eikä hoidon asianmukaisesta toteutuksesta ole varmuutta.

Humira-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia tuberkuloosin profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi Humira-hoidon aikana.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Humira-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

Humiraa saavilla potilailla on tavattu opportunistisia infektioita, kuten invasiivisia sieni-infektioita. TNF-antagonisteja saavilla potilailla näitä infektioita ei ole välttämättä tunnistettu, mikä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

Jos potilaalle kehittyy sellaisia merkkejä ja oireita kuten kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyi niihin sokki tai ei, invasiivista sieni-infektiota tulisi epäillä ja Humiran anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös Humira-hoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Jos potilas osottautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Humira-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Humira-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoito aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten Humiraan, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauri ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Humiraa potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Humira-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Humira-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa Humira-hoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia. Humiraan liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia. Humiran annon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Humiran antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Humira-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyysreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-antagonisteilla. Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoitoa saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoitoa (hoidon aloitusikä ≤ 18 vuotta), markkinoilletulon jälkeinen adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja. Maligniteettiriskiä ei voida sulkea pois lapsilla ja nuorilla, jotka saavat TNF-antagonistihoitoa.

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa Humira-hoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Humiran yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Humiralla (ks.kohta 4.8)

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Humira-hoitoa, tai joilla Humira-hoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Humira-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Humira-hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita. TNF-salpaajia, kuten adalimumabia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen myös melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoahtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoahtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, tulee seuloa dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Seulonnan tulisi sisältää kolonoskopia ja biopsia paikallisten suositusten mukaisesti.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia), on ilmoitettu Humira-hoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Humira-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Humira-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkirokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa Humira-hoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Humira-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet adalimumabille kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Humira-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Humiran käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Humiran käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Humira-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Humira-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Humira-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Humira-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Humira-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF-salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista myös anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Adalimumabin ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNFα-salpaajien samanaikaista antoa ei suositella perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Leikkaus

Turvallisuustiedot Humiralla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Humira-potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien Humira-potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Humira ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

Iäkkäät potilaat

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin Humiralla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkin näistä infektioista olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski.

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:aa jokaisessa 80 mg:n annoksessa. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Humiraa on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniili polyartriittia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Humiran käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

Humiran ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

Humiran ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 "Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen").

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Humira-annoksen jälkeen.

Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumien lisääntymiseen vastasyntyneillä. Tiedot kerättiin prospektiivisesti noin 2 100 raskaudesta, joiden aikana oli tapahtunut adalimumabialtistus ja jotka olivat johtaneet elävän lapsen syntymään tiedossa olevin lopputuloksin (mukaan lukien tiedot yli 1 500:sta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneesta altistuksesta).

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei ole prekliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNFα:aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Adalimumabia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G ‑proteiinit hajoavat suolistossa proteolyysin kautta ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Näin ollen Humiraa voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Humira-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. . Humiran ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Humiraa on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai Humiraa ja 3 801 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % Humiraa ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

Humira-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Humira, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää. Humiran käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. Näistä pansytopeniaa, aplastista anemiaa ja keskus- ja ääreishermoston myeliinikatotapauksia on ilmoitettu harvoin. Myös lupusta, lupuksen kaltaisia oireistoja ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää on ilmoitettu.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 4 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (\*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 4

Haittavaikutukset

| **Elinjärjestelmä** | **Yleisyys** | **Haittavaikutus** |
| --- | --- | --- |
| Infektiot\* | Hyvin yleiset | Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitys­tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia) |
| Yleiset | Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa),  suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti),  iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu),  korvatulehdukset,  suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot),  sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot),  virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti),  sieni-infektiot,  nivelinfektiot |
| Melko harvinaiset | Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti),  opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* ‑infektiot),  bakteeriperäiset infektiot,  silmäinfektiot,  divertikuliitti1) |
| Hyvän- ja pahan­laatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)\* | Yleiset | Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolu­syöpä ja okasolusyöpä),  hyvänlaatuiset kasvaimet |
| Melko harvinaiset | Lymfooma\*\*,  kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko­kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet),  melanooma\*\* |
| Harvinaiset | Leukemia1) |
| Tuntematon | Hepatospleeninen T-solu lymfooma1),  merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)1),  Kaposin sarkooma |
| Veri ja imukudos\* | Hyvin yleiset | Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi),  anemia |
| Yleiset | Leukosytoosi,  trombosytopenia |
| Melko harvinaiset | Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura |
| Harvinaiset | Pansytopenia |
| Immuuni­järjestelmä\* | Yleiset  Melko harvinaiset  Harvinaiset | Yliherkkyys,  allergiat (myös kausiallergiat)  Sarkoidoosi1),  vaskuliitti  Anafylaksia1) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleiset | Kohonneet rasva-arvot |
| Yleiset | Hypokalemia,  kohonneet virtsahappoarvot,  poikkeavat veren natriumarvot,  hypokalsemia,  hyperglykemia,  hypofosfatemia,  nestehukka |
|  |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset | Mielialanvaihtelut (mm. masennus),  ahdistuneisuus, unettomuus |
| Hermosto\* | Hyvin yleiset | Päänsärky |
| Yleiset | Parestesiat (mm. hypestesia),  migreeni,  hermojuuren kompressio |
| Melko harvinaiset | Aivohalvaus1),  vapina,  neuropatia |
| Harvinaiset | MS-tauti,  myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain–Barrén oireyhtymä)1) |
| Silmät | Yleiset | Näköhäiriöt,  sidekalvotulehdus,  luomitulehdus,  silmän turvotus |
| Melko harvinaiset | Kaksoiskuvat |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleiset | Kiertohuimaus |
| Melko harvinaiset | Kuurous,  tinnitus |
| Sydän\* | Yleiset | Takykardia |
| Melko harvinaiset | Sydänkohtaus1),  rytmihäiriöt,  kongestiivinen sydämen vajaatoiminta |
| Harvinaiset | Sydämenpysähdys |
| Verisuonisto | Yleiset | Hypertensio,  kuumat aallot,  hematooma |
| Melko harvinaiset | Aortan aneurysma,  valtimotukos,  tromboflebiitti |
| Hengityselimet, rinta­kehä ja välikarsina\* | Yleiset | Astma,  hengenahdistus,  yskä |
| Melko harvinaiset | Keuhkoembolia1),  interstitiaalinen keuhkosairaus,  keuhkoahtaumatauti,  pneumoniitti,  pleuraeffuusio1) |
| Harvinaiset | keuhkofibroosi1) |
| Ruoansulatus­elimistö | Hyvin yleiset | Vatsakipu,  pahoinvointi ja oksentelu |
| Yleiset | Ruoansulatuskanavan verenvuoto,  dyspepsia,  ruokatorven refluksitauti,  Sjögrenin oireyhtymä |
| Melko harvinaiset | Haimatulehdus,  dysfagia,  kasvojen turvotus |
| Harvinaiset | Suolen puhkeama1) |
| Maksa ja sappi\* | Hyvin yleiset | Kohonneet maksaentsyymiarvot |
| Melko harvinaiset | Kolekystiitti ja sappikivet,  maksan rasvoittuminen,  kohonneet bilirubiiniarvot, |
| Harvinaiset | Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen1),  autoimmuunihepatiitti1) |
| Tuntematon | Maksan vajaatoiminta1) |
| Iho ja ihonalainen kudos | Hyvin yleiset | Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma) |
| Yleiset | Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)1),  nokkosihottuma,  mustelmat (mm. purppura),  ihotulehdus (mm. ekseema),  kynsien murtuminen,  voimakas hikoilu,  alopesia,  kutina |
| Melko harvinaiset | Öinen hikoilu,  arpimuodostus |
| Harvinaiset  Tuntematon | Erythema multiforme1),  Stevens–Johnsonin oireyhtymä1),  angioedeema1),  ihon vaskuliitti1),  likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio1)  Dermatomyosiitin oireiden paheneminen1) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleiset | Luusto- ja lihaskipu |
| Yleiset | Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini­fosfokinaasiarvot) |
| Melko harvinaiset | Rabdomyolyysi,  systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED) |
| Harvinaiset | Lupuksen kaltainen oireyhtymä1) |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleiset | Munuaisten vajaatoiminta,  hematuria |
| Melko harvinaiset | Nokturia |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Melko harvinaiset | Erektiohäiriöt |
| Yleisoireet ja anto­paikassa todettavat haitat\* | Hyvin yleiset | Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus) |
| Yleiset | Rintakipu,  turvotus,  kuume1) |
| Melko harvinaiset | Inflammaatio |
| Tutkimukset\* | Yleiset  Tuntematon | Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen),  positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet),  kohonneet veren laktaatti­dehydrogenaasi­arvot  Painonnousu2) |
| Vammat jamyrkytykset | Yleiset | Hidas paraneminen |

\* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

\*\* myös avoimissa jatkotutkimuksissa

1) mukaan lukien spontaaniraportit

2) Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili Humiraa viikoittain saaneilla HS-potilailla oli yhdenmukainen Humiran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Uveiitti

Turvallisuusprofiili Humiraa joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen Humiran tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla Humiraa ja 7,2 %:lla lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 1,51 tapausta ja lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektioista oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat Humira-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Humiraa saaneilla 0,04 tapausta ja lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Humiralla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektioita (myös kuolemaan johtaneita infektioita, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektioita (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioidomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa Humira-tutkimuksissa 249:llä pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa Humira-tutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77:llä pediatrisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa Humira-tutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneessa Humira-tutkimuksessa 93:lla pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneessa Humira-tutkimuksessa 60:llä lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten Humira-tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291 Humira-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 % luottamusväli 4,4–10,5) maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti, kun taas 3 444 verrokkipotilaalla todettiin 6,3 (95 % luottamusväli 3,4–11,8) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Hoidon mediaanikesto oli 4,0 kk Humira-ryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 8,8 (95 % luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 % luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 % luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli Humira-hoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 % luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilas-hoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla Humiraa ja 8,1 %:lla lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Humiraa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista ≥ 3 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruisiksi esiintyi 3,7 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–<4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 0,9 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin Humiran tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpitohoidossa lapsipotilailla, jotka saivat Humiraa painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immonosupressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 Humira-tutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,8 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 Humira-tutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa Humira-tutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, jonka jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 3 x ULN esiintyi 0,3 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveiittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä Humira-tutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani Humira-hoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 3 x ULN esiintyi 2,4 %:lla Humira-hoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin Humiran tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä Humiran ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään Humiraan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

5. farmakologiset ominaisuudet

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) estäjät, ATC-koodi: L04AB04

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC50 on 0,1–0,2 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Humira-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenivät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenivät Humiran antamisen jälkeen. Humiraa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Humiraa käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuolessa, mukaan lukien TNFα:n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

*Nivelreuma*

Humiraa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Humiran tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan. Humira 40 mg/0,4 ml -valmisteen aiheuttamaa pistoskohdan kipua arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, yksöissokkoutetussa kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin verrokkina vaikuttavaa valmistetta.

Nivelreumatutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10–25 mg/vko. Humiraa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Humiraa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Humiraa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Humiraa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Humiraa ja vuoroviikoin plaseboa. Ensimmäisen 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: Humira 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, Humira 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg Humiraa joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksissa VI ja VII tarkasteltiin molemmissa 60 keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa ≥ 18-vuotiasta potilasta. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat joko Humira 40 mg/0,8 ml -valmisteen käyttäjiä ja he olivat arvioineet keskimääräisen pistoskohdan kivun ainakin 3 cm (0–10 cm VAS-mittarilla) tai he eivät olleet aiemmin saaneet biologista lääkitystä ja olivat aloittamassa Humira 40 mg/0,8 ml -valmisteen käytön. Potilaat satunnaistettiin saamaan ensin kerta-annos joko Humira 40 mg/0,8 ml tai Humira 40mg/0,4 ml -valmistetta. Seuraavalla pistoskerralla potilaalle annettiin toista valmistetta kuin mitä hän oli saanut ensimmäisellä kerralla.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa VI ja VII oli pistoskohdan kipu välittömästi lääkkeenannon jälkeen VAS-asteikolla (0–10 cm) mitattuna.

*ACR-vaste*

Prosentuaaliset osuudet niistä Humiraa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5**

**ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa**

**(prosentuaalinen osuus potilaista)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vaste | Nivelreumatutkimus Ia\*\* | | Nivelreumatutkimus IIa\*\* | | Nivelreumatutkimus IIIa\*\* | |
|  | Plasebo/ MTXc  n = 60 | Humirab/ MTXc  n = 63 | Plasebo  n = 110 | Humirab  n = 113 | Plasebo/ MTXc  n = 200 | Humirab /MTXc  n = 207 |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 kk kuluttua | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 kk kuluttua | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52  b 40 mg Humiraa joka toinen viikko  c MTX = metotreksaatti  \*\* p < 0,01, Humira *vs*. plasebo | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksissa I–IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen ACR-vastekriteerien kaikkien yksittäisten osa-alueiden osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 ‑vasteen.

Nivelreumatutkimuksessa IV Humiraa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I–IV Humiraa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50 -vasteet jopa 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Humiran ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Humira, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 6).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 6**  **ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V**  **(potilaiden prosentuaalinen osuus)** | | | | | | | |
| **Vaste** | | **MTX**  **n = 257** | **Humira**  **n = 274** | **Humira/MTX**  **n = 268** | **p-arvoa** | **p-arvob** | **p-arvoc** |
| ACR 20 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 62,6 % | 54,4 % | 72,8 % | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Viikko 104 | | 56,0 % | 49,3 % | 69,4 % | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 45,9 % | 41,2 % | 61,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Viikko 104 | | 42,8 % | 36,9 % | 59,0 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | |  |  |  |  |  |  |
| Viikko 52 | | 27,2 % | 25,9 % | 45,5 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Viikko 104 | | 28,4 % | 28,1 % | 46,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–-Whitneyn U-testillä. | | | | | | | |

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n Humira-annosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

Viikolla 52 Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää Humiraa saaneilla 23,4 %. Humira/metotreksaattiyhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä Humira (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p = 0,447). 342:sta potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Humiraa monoterapiana tai Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi Humira-hoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

*Radiologinen vaste*

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa Humiraa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Humira/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän röntgentutkimuksella osoitettua etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 7).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin Humiralla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 7**  **Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III** | | | | |
|  | Plasebo/  MTXa | Humira/MTX  40 mg joka toinen viikko | Plasebo/MTX-Humira/MTX (95 % luottamusvälib) | p-arvo |
| TSS | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Eroosioaste | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |
| a metotreksaatti  b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Humiran välillä.  c perustuu ranking analyysiin | | | | |

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 8).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 8**  **Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V** | | | | | | |
|  | MTX  n = 257  (95 % luottamusväli) | Humira  n = 274  (95 % luottamusväli) | Humira/MTX  n = 268  (95 % luottamusväli) | p-arvoa | p-arvob | p-arvoc |
| TSS | 5,7 (4,2–7,3) | 3,0 (1,7–4,3) | 1,3 (0,5–2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Eroosioaste | 3,7 (2,7–4,7) | 1,7 (1,0–2,4) | 0,8 (0,4–1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Nivelraon madaltuma | 2,0 (1,2–2,8) | 1,3 (0,5–21) | 0,5 (0–1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |
| a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  b p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä.  c p-arvo on saatu Humira-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U-testillä. | | | | | | |

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Humira/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, p < 0,001) tai pelkkää Humiraa (50,7 %, p < 0,002 ja 44,5 %, p < 0,001).

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, Humira-monoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja Humira/metotreksaatti-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

*Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky*

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennaltamääritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Humira-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset Humiran kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III ja IV).

Nivelreumatutkimuksessa III useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa, paraneminen säilyi avoimen tutkimuksen viikkoon 520 asti (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää (p < 0,001) Humira/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Humira-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250:llä potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

*Pistoskohdan kipu*

Nivelreuman yhdistetyissä vaihtovuoroisissa tutkimuksissa VI ja VII havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero välittömästi lääkkeenannon jälkeen havaitussa pistoskohdan kivussa valmisteiden Humira 40 mg/0,8 ml ja Humira 40 mg/0,4 ml välillä (VAS-keskiarvo 3,7 cm vs. 1,2 cm asteikolla 0‑10 cm, p < 0,001). Tämä vastasi 84 % mediaanivähenemää pistoskohdan kivussa.

Psoriaasi

Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli krooninen läiskäpsoriaasi (≥ 10 % kehon pinta-alasta ja PASI-indeksi ≥ 12 tai ≥ 10) ja joille harkittiin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. 73 % psoriaasitutkimuksiin I ja II osallistuneista potilaista oli käyttänyt aiemmin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Humiran tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Psoriaasitutkimus III) myös aikuispotilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista läiskäpsoriaasia ja siihen liittyvää käsi- ja/tai jalkapsoriaasia ja joille harkittiin systeemistä hoitoa.

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa Humira-hoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg Humiraa joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), "vaikea” (41 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) Humiran tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumelääkkeeseen 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta). Humiraa ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin ≥ PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), "keskivaikea” (48 %), "vaikea” (46 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

Kaikkiin vaiheen 2 ja vaiheen 3 psoriaasitutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa Humiraa annettiin vielä vähintään 108 viikon ajan.

Psoriaasitutkimusten I ja II ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 16 PASI 75 -vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 9 ja 10).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 9**  **Psoriaasitutkimus I (REVEAL)**  **Tehotulokset 16 viikon kohdalla** | | |
|  | **Lumehoito**  **N = 398**  **n (%)** | **Humira (40 mg joka 2. viikko)**  **N = 814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna  b p < 0,001, Humira vs. lumehoito | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Taulukko 10  Psoriaasitutkimus II (CHAMPION)  Tehotulokset 16 viikon kohdalla | | | |
|  | Lumehoito  N = 53  n (%) | Metotreksaatti  N = 110  n (%) | Humira (40 mg joka 2. viikko)  N = 108  n (%) |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 Humira vs. lumehoito  b p < 0,001 Humira vs. metotreksaatti  c p < 0,01 Humira vs. lumehoito  d p < 0,05 Humira vs. metotreksaatti | | | |

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan lumehoitoa viikolla 33, menetti riittävän vasteen (PASI-indeksi viikon 33 jälkeen ja viikolla 52 tai sitä ennen oli sellainen, että PASI-vaste lähtötilanteeseen nähden oli < 50, ja indeksi suureni vähintään 6 pistettä viikkoon 33 nähden). Humira-hoitoa jatkaneessa ryhmässä näin tapahtui vain 5 %:lle potilaista (p < 0,001). 38 % (25/66) niistä potilaista, jotka menettivät riittävän vasteen lumehoitoon satunnaistamisen jälkeen ja siirtyivät myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, saavutti jälleen PASI 75 -vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja 55 % (36/66) 24 hoitoviikon jälkeen.

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa Humira-hoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi Humira-hoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 hoitoviikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 ­-vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitojakson aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoitoviikon kuluttua riippumatta siitä, esiintyikö relapseja keskeyttämisjakson aikana (69,1 % [123/178] potilaista, joilla oli relapsi keskeyttämisjakson aikana, ja 88,8 % [95/107] potilaista, joilla ei ollut relapsia keskeyttämisjakson aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni merkitsevästi viikkoon 16 mennessä lähtötilanteeseen nähden, kun tuloksia verrattiin lumehoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkitsevästi verrattuna lumehoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg annosta joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi Humira- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai Humiraa aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat Humira-hoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p=0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi Humiran ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko Humiraa (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa Humira-hoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 11). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät Humira-hoidosta.

Taulukko 11

Psoriaasitutkimus IV Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Päätetapahtuma | Viikko 16  lumekontrolloitu | | Viikko 26  lumekontrolloitu | | Viikko 52  avoin jakso |
| lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | lume­lääke N = 108 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 109 | Humira  40 mg joka 2. viikko  N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F puhdas/melkein puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0.001, Humira *vs.* lumelääke | | | | | |

Humira-hoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

Hidradenitis suppurativa

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

HS-I-tutkimuksessa (PIONEER I) arvioitiin 307 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai Humiraa (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). Samanaikainen antibioottien käyttö ei ollut sallittua tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A Humiraa saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (Humira 40 mg kerran viikossa, Humira 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat hoitojaksolla B 40 mg Humiraa kerran viikossa.

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai Humiraa (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). 19,3 % potilaista jatkoi lähtötilanteen oraalista antibioottihoitoa tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A Humiraa saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (Humira 40 mg kerran viikossa, Humira 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumehoitoa hoitojaksolla B.

HS-I- ja HS-II-tutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa Humiraa annettiin 40 mg kerran viikossa. Keskimääräinen altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptista ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioiden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen avulla (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen). HS-tautiin liittyvän ihokivun vähenemistä arvioitiin numeerisella arviointiasteikolla potilailla, joilla lähtötilanteen aloituspistemäärä oli tutkimukseenottohetkellä vähintään kolme 11-portaisella asteikolla.

Merkitsevästi suurempi osuus Humiraa saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkitsevästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 12). Humiraa saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

Taulukko 12: Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | HS-tutkimus I | | HS-tutkimus II | |
| Lumehoito | 40 mg Humiraa kerran viikossa | Lumehoito | 40 mg Humiraa kerran viikossa |
| HiSCR-vaste (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)a | N = 154 40 (26,0 %) | N = 153 64 (41,8 %)\* | N = 163  45 (27,6 %) | N = 163  96 (58,9 %)\*\*\* |
| ≥ 30 % ihokivun vähenemäb | N = 109 27 (24,8 %) | N = 122 34 (27,9 %) | N = 111  23 (20,7 %) | N = 105  48 (45,7 %)\*\*\* |
| \* *p* < 0,05, \*\*\**p* < 0,001, Humira vs. lumehoito  a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.  b Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu. | | | | |

Humira-hoito (40 mg kerran viikossa) pienensi merkitsevästi absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen riskiä. Lumeryhmässä Humira-ryhmään verrattuna noin kaksinkertaisella määrällä potilaita esiintyi absessien pahenemista (23,0 % vs. 11,4 %) ja vuotavien fistelien pahenemista (30,0 % vs. 13,9 %) HS-I- ja HS-II-tutkimuksen ensimmäisten 12 viikon aikana.

Viikon 12 kohdalla seuraavilla osa-alueilla tapahtui lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkehoitoon TSQM-kyselylomakkeella mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus) ja fyysinen terveys SF-36-mittarin fyysisen osion yhteispisteillä mitattuna (HS-I-tutkimus).

Vähintään osittaisen vasteen Humira-hoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli Humira-hoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 13).

Taulukko 13: Osuus potilaistaa, jotka saavuttivat HiSCR-vasteenb 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikottaisen Humira-hoidon jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

|  | **Lumehoito** **(hoidon keskeyttäminen)** **N = 73** | **40 mg Humiraa** **joka toinen viikko** **N = 70** | **40 mg Humiraa** **kerran viikossa** **N = 70** |
| --- | --- | --- | --- |
| Viikko 24 | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| Viikko 36 | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |
| a Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen Humira-hoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.  b Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi. | | | |

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista Humira-hoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään, 96 viikon ajan jatkuneen Humira-hoidon (40 mg kerran viikossa) aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuslöydöksiä.

Potilailla, joilla Humira-hoito keskeytettiin HS-I- ja HS-II-tutkimuksissa viikon 12 kohdalla, HiSCR-prosentti palautui 12 viikon kuluttua Humira-hoidon (40 mg kerran viikossa) uudelleenaloittamisesta samalle tasolle kuin ennen keskeyttämistä (56,0 %).

Crohnin tauti

Humiran tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Aminosalisylaatit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin Crohn-tutkimuksessa I (CLASSIC I) ja Crohn-tutkimuksessa II (GAIN). Crohn-tutkimuksessa I 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2, 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2, tai 40 mg Humiraa viikolla 0 ja 20 mg Humiraa viikolla 2. Crohn-tutkimukseen II otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Humiraa viikolla 0 ja 80 mg Humiraa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

Crohn-tutkimuksessa III (CHARM) arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. Crohn-tutkimuksessa III 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Humiraa viikolla 0 ja 40 mg Humiraa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Humiraa joka toinen viikko, 40 mg Humiraa kerran viikossa tai lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70:lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vasteprosentit on esitetty taulukossa 14.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 14**  **Kliininen remissio ja vasteet**  **(% potilaista)** | | | | | |
|  | Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia | | | Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat | |
|  | Lumelääke  N = 74 | Humira  80/40 mg  N = 75 | Humira  160/80 mg  N = 76 | Lumelääke  N = 166 | Humira  160/80 mg  N = 159 |
| Viikko 4 |  |  |  |  |  |
| Kliininen remissio | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Kliininen vaste  (CR-100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Kaikki p-arvot on saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.  \* p < 0,001  \*\*p < 0,01 | | | | | |

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Humiraa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-antagonistihoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 15. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitojaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 15**  **Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito**  **(% potilaista)** | | | |
|  | Lumelääke | 40 mg Humiraa joka toinen viikko | 40 mg Humiraa kerran viikossa |
| **Viikko 26** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **Viikko 56** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Kliininen remissio | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Kliininen vaste (CR-100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivääa | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  \*\* p < 0,02 saatu Humiran ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista  a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja | | | |

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43 % Humiraa ylläpitohoitona saaneista ja 30 % lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpitohoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkitsevästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät kliinisessa remissiossa. Kliininen vaste (CR-100) säilyi 102 (tutkimuksessa I) ja 233 potilaalla (tutkimuksissa II ja III).

Elämänlaatu

Crohn-tutkimuksissa I ja II potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Humiraa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös Crohn-tutkimuksessa III viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Ulseratiivinen koliitti

Toistuvien Humira-annosten turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joiden ulseratiivinen koliitti oli aktiivisuudeltaan keskivaikea tai vaikea (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3).

UC-I-tutkimuksessa 390 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin TNF-antagonisteja, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä viikkojen 0 ja 2 kohdalla tai 160 mg Humiraa viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 80 mg viikon 2 kohdalla tai 80 mg Humiraa viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg viikon 2 kohdalla. Viikon 2 jälkeen kummankin adalimumabiryhmän potilaat saivat 40 mg 2 viikon välein. Kliinisen remission saavuttaminen (määritelmänä Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1) arvioitiin viikon 8 kohdalla.

UC-II-tutkimuksessa 248 potilasta sai 160 mg Humiraa viikon 0 kohdalla, 80 mg viikon 2 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg 2 viikon välein, ja 246 potilasta sai lumelääkettä. Kliinisiä tuloksia arvioitiin remission induktion osalta viikon 8 kohdalla ja remission ylläpidon osalta viikon 52 kohdalla.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi alussa 160/80 mg Humiraa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (Humira 18 % vs. lume 9 %, p = 0,031) että UC-II-tutkimuksessa (Humira 17 % vs. lume 9 %, p = 0,019). UC-II-tutkimuksessa niistä Humiraa saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 16 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 16

Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa

(Prosenttia potilaista)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lume | **Humira 40 mg**  joka toinen viikko |
| Viikko 52 | **N = 246** | **N = 248** |
| Kliininen vaste | 18 % | 30 %\* |
| Kliininen remissio | 9 % | 17 %\* |
| Limakalvon paraneminen | 15 % | 25 %\* |
| Remissiossa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan a | 6 %  (N = 140) | 13 % \*  (N = 150) |
| Viikot 8 ja 52 |  |  |
| Pitkäkestoinen vaste | 12 % | 24 %\*\* |
| Pitkäkestoinen remissio | 4 % | 8 %\* |
| Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen | 11 % | 19 %\* |
| Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1  Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 11.  \*p < 0,05, Humira vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu  \*\*p < 0,001, Humira vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu  a Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa | | |

Niistä potilaista, jotka saivat vasteen viikolla 8, viikon 52 kohdalla 47 % oli säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa ≥ 90 vuorokautta.

Aiempi infliksimabilla toteutettu TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 40 prosentilla UC-II-tutkimuksen potilaista. Näillä potilailla adalimumabin teho oli heikompi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF-antagonistihoitoa. Potilaista, joiden aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut, viikon 52 kohdalla remission saavutti 3 % lumehoitoa saaneista ja 10 % adalimumabihoitoa saaneista.

UC-I ja -II -tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavan kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan.

Sairaalahoitoon joutuminen

Humira-tutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I ja UC-II -tutkimusten aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, Humira-hoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui Humira-hoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

Elämänlaatu

UC-II –tutkimuksessa Inflammatory Bowel Disease Questionaire (IBDQ)-pisteet paranivat adalimumabihoitoa saaneilla.

*Uveiitti*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoloitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai Humira-hoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (peroraalinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, minkä jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

UV II -tutkimuksessa arvioitiin 226 potilasta, joiden inaktiivinen uveiitti vaati lähtötilanteessa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa (peroraalinen prednisoni 10–35 mg/vrk) taudin hallinnassa pysymiseksi. Tämän jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 19 mennessä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa ”hoidon epäonnistumiseen kuluva aika”. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli monitekijäinen vastemuuttuja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Potilaat jotka olivat mukana UV I ja UV II -tutkimuksissa olivat oikeutettuja osallistumaan kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jonka alkuperäinen suunniteltu kesto oli 78 viikkoa. Potilaat saivat jatkaa tutkimuslääkkeellä viikon 78 jälkeen, siihen saakka kun he saivat Humiraa.

*Kliininen vaste*

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin Humira-ryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 17). Kummassakin tutkimuksessa Humira-hoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

**Taulukko 17**

**Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analyysi**  **Hoito** | **N** | **Epäonnistuminen** **N (%)** | **Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)** | **HRa** | **95 % lv, HRa** | **p-arvo**b |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| Lume | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumabi | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36–0,70 | < 0,001 |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa** | | | | | | |
| Ensisijainen analyysi (ITT) | |  |  |  |  |  |
| Lume | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumabi | 115 | 45 (39,1) | EAc | 0,57 | 0,39–0,84 | 0,004 |

Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

a Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

b 2-tahoinen *p*-arvo laskettiin log-rank-testillä.

c EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

**Kuva 1: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_6 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV I -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | Lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumabi |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISOSUUS (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **AIKA (KK)** | | | | |
|  | UV II -tutkimus Hoito | Humira Uveitis Figure 5_2 | Lume | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumabi |
| Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = HUMIRA (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä). | | | | | |

UV I -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja adalimumabin hyväksi vs. lume kunkin hoidon epäonnistumisen osatekijän osalta. UV II -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja vain näöntarkkuuden osalta, mutta muutkin osatekijät olivat adalimumabilla numeerisesti paremmat.

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian sekundaaristen komplikaatioiden, kaihileikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä ≤ 0,5+, lasiaissamentumien aste ≤ 0,5+) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli ≤ 7,5 mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut < 5 kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

*Elämänlaatu*

Kummassakin kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden ilmoittamia lopputulemia näköön liittyvästä toimintakyvystä NEI VFQ-25-kyselyllä. Humira oli numeerisesti parempi valtaosassa alaosioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaosioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaosioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet Humira-hoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Nivelreumatutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin anti-adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Avaintutkimuksissa anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 5,5 %:lla (58/1 053) adalimumabia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla (2/370) lumeryhmän potilaista. Niiden ilmaantuvuus oli 12,4 % potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6 % potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta (2,6 %) ja 19:llä 487:stä ulseratiivista koliittia sairastavasta potilaasta (3,9 %).

Kun 920 aikuista psoriaasipotilasta sai adalimumabia monoterapiana, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 77 tutkimushenkilöllä (8,4 %).

Pitkään adalimumabimonoterapiahoitoa saaneilla aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, jotka osallistuivat hoidon keskeyttämistä ja uudelleenaloitusta arvioivaan tutkimukseen, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin hoidon uudelleenaloituksen jälkeen (11/482 potilaalla; 2,3 %) samassa määrin kuin ennen hoidon keskeytystä (11/590 potilaalla; 1,9 %).

Kun 99 keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa sairastavaa tutkimushenkilöä sai adalimumabia, anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 10 tutkimushenkilöllä (10,1 %).

Keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia sairastavilla lapsilla anti-adalimumabivasta-aineita esiintyi 3,3 %:lla adalimumabia saavista potilaista.

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuispotilailla anti-adalimumabivasta-aineita todettiin 4,8 %:lla (12/249) adalimumabihoitoa saaneista potilaista.

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista ulseratiivista koliittia sairastavilla lapsilla anti-adalimumabivasta-aineita esiintyi 3 %:lla adalimumabia saavista potilaista.

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, vasta-aineiden esiintyvyyksien vertailu muita valmisteita koskevien vasta-aineiden esiintyvyyksiin ei ole tarkoituksenmukaista.

Pediatriset potilaat

*Hidradenitis suppurativa nuorilla*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä Humira-tutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen, että taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis- että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

Crohnin tauti lapsilla

Humira-hoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn’s Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyysongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteessa. ≥ 40 kg painoiset potilaat saivat 160 mg annoksen viikolla 0 ja 80 mg annoksen viikolla 2. Alle 40 kg painoiset taas saivat 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2.

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 18).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 18**  **Ylläpitohoito** | | |
| **Paino** | **Pieni annos** | **Tavanomainen annos** |
| < 40 kg | 10 mg joka 2. viikko | 20 mg joka 2. viikko |
| ≥ 40 kg | 20 mg joka 2. viikko | 40 mg joka 2. viikko |

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 26 (määritelmä: PCDAI-pisteet ≤ 10).

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 19 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 20.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 19**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kliininen PCDAI-remissio ja vaste** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko**  **N = 93** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko**  **N = 95** | **p-arvo**\* |
| **Viikko 26** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Kliininen vaste | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Viikko 52** |  |  |  |
| Kliininen remissio | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Kliininen vaste | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Taulukko 20**  **Tutkimus lasten Crohnin taudista**  **Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio** | | | |
|  | **Tavanomainen annos**  **40/20 mg joka 2. viikko** | **Pieni annos**  **20/10 mg joka 2. viikko** | **p-arvo1** |
| **Lopetti kortikosteroidit** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| Viikko 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Viikko 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Lopetti immunomodulantit2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| Viikko 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Fistelien remissio3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| Viikko 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Viikko 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.  2 Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.  3 Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen. | | | |

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenivat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n = 100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoidon jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

*Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatrista potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopialla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävää vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua Humira-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 tai induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistunutta potilasta saivat avoimesti Humira-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

Viikolla 8 62 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaisten Mayo-pisteiden lasku ≥ 2 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), satunnaistettiin yhtäläisessä suhteessa saamaan joko kaksoissokkoutettua Humira-ylläpitohoitoa annoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa tai ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko. Lisäksi 12 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ennen tutkimusasetelman muuttamista, mutta heitä ei otettu mukaan tehon varmistamiseksi tehtyyn analyysiin.

Taudin pahenemisvaihe määriteltiin osittaisten Mayo-pisteiden nousuksi vähintään 3 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 0–2 viikolla 8), vähintään 2 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 3–4 viikolla 8) tai vähintään 1 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 5–6 viikolla 8).

Potilaat, jotka täyttivät taudin pahenemisvaiheen kriteerit viikolla 12 tai sen jälkeen, satunnaistettiin saamaan uutena induktioannoksena 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) tai annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg), minkä jälkeen he jatkoivat hoitoa omalla ylläpitoannoksellaan.

*Tehotulokset*

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua Humira-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 21.

**Taulukko 21: Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  Enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1  N = 30 | **Humirab**, c  Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1  N = 47 |
| Kliininen remissio | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| aHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  bHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  c Ei sisällä avointa Humira-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6  Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa | | |

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvon paranemista (määritelmä: Mayo-endoskopiaosion pisteet ≤ 1), viikolla 8 remissiossa olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiossa ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua Humira-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 22).

**Taulukko 22: Tehotulokset viikolla 52**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Enintään 40 mg joka toinen viikko**  N = 31 | **Humirab**  **Enintään 40 mg viikossa**  N = 31 |
| Kliininen remissio potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Kliininen vaste potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Limakalvon paraneminen potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Kliininen remissio potilailla, joiden tauti oli remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaanc | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| aHumira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko  bHumira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa  c Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa  Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. | | |

Muita eksploratiivisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vaste pediatrisen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 23).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Taulukko 23: Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan** | | |
|  | **Viikko 8** | |
| **Humiraa**  **Enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1**  N = 30 | **Humirab,c**  **Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1**  N = 47 |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
|  | **Viikko 52** | |
| **Humirad**  **Enintään 40 mg joka toinen viikko**  N = 31 | **Humirae**  **Enintään 40 mg viikossa**  N = 31 |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| aHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  bHumira 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  c Ei sisällä avointa Humira-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2  d Humira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko  e Humira 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa  Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6  Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia  Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. | | |

Niistä Humira-hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

*Elämänlaatu*

Humira-hoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III- pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

*Uveiitti lapsilla*

Humiran turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen lääkityksen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

*Kliininen vaste*

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 2, p < 0,0001 log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12‑0,49]).

**Kuva 2: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan‑Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HOIDON EPÄONNISTUMISEN TODENNÄKÖISYYS** | Humira PED UV KM Curve REVISED 3 | | | | |
|  | **AIKA (VIIKKOJA)** | | | | |
|  | Hoito | Humira PED UV KM Curve 11 | Lume | Humira PED UV KM Curve 11 | Adalimumabi |
|  | Huom.: P = Lume (Riskille alttiiden määrä); H = HUMIRA (Riskille alttiiden määrä). | | | | |

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64 % 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25‑10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11‑15 ml/h, jakautumistilavuus (Vss) vaihteli välillä 5‑6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen joka toinen viikko annetun 40 mg:n adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 μg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 μg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 μg/ml adalimumabimonoterapian aikana (40 mg joka toinen viikko).

Kun hidradenitis suppurativaa sairastaville aikuispotilaille annettiin 160 mg Humira-annos viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienin adalimumabipitoisuus oli noin 7–8 μg/ml viikolla 2 ja viikolla 4. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (arvot viikoilta 12–36) oli noin 8–10 μg/ml, kun adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa.

Adalimumabialtistus nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Nuorille HS-tautia sairastaville potilaille suositeltava annostus on 40 mg joka toinen viikko. Koska elimistön koko voi vaikuttaa adalimumabialtistukseen, nuoret, jotka painavat enemmän ja joiden vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä aikuisille suositellusta annoksesta 40 mg joka viikko.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 μg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 μg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 μg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Humiraa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 4 oli 15,7 ± 6,6 µg/ml, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja 10,6 ± 6,1 µg/ml, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä 9,5 ± 5,6 µg/ml ja pienen annoksen ryhmässä 3,5 ± 2,2 µg/ml. Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikolla 52 joko 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg joka viikko) tai 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg joka viikko).

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Humiraa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 μg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8 μg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Humiraa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville pediatrisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 5,01 ± 3,28 µg/ml viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen (± keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 15,7 ± 5,60 μg/ml viikolla 52.

Kun uveiittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 80 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg adalimumabia joka toinen viikko alkaen viikolla 1, vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli noin 8–10 μg/ml.

Adalimumabialtistus uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä ≥ 40 kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

Plasmapitoisuuden ja PedACR 50 -vasteen välinen altistus-vastesuhde arvioitiin juveniilia idiopaattista artriittia (pJIA ja ERA) sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Havaittava adalimumabin pitoisuus plasmassa, joka aiheuttaa puolet todennäköisestä PedACR 50 -vasteiden enimmäismäärästä (EC50), oli 3 μg/ml (95 % luottamusväli 1‑6 μg/ml).

Adalimumabi pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 μg/ml (95 % luottamusväli 0,4‑47,6 [PASI 75] ja 1,9‑10,5 [PGA]).

Eliminaatio

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Humiraa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9‑17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrsijän TNF:n kanssa, ja koska jyrsijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. farmaseuttiset tiedot

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25°C:ssa 14 päivän ajan. Ruisku tai kynä tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Humira 80 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi). Männän tulppa on bromibutyylikumia ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkaukset:

* 1 esitäytetty ruisku (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 1 puhdistuslappu läpipainopakkauksessa.

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Humira 80 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttökynässä (sisältäen esitäytetyn ruiskun)

potilaan käyttöön. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, männän tulppa on

bromibutyylikumia ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkaukset:

* 1 esitäytetty kynä (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa
* 3 esitäytettyä kynää (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 4 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

8. Myyntiluvan numerot

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08 syyskuu 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08 syyskuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

AbbVie Bioresearch Center

100 Research Drive

Worcester

MA 01605

Yhdysvallat

ja

AbbVie Biotechnology Ltd

Road No. 2, Km. 59.2

Barceloneta

Puerto Rico 00617

ja

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd

35 Tuas South Ave 6

Singapore 637377

ja

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd

23 Tuas South Avenue 6

Singapore 637022

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

* **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

* Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
* kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
* **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Potilaskortit (aikuisten ja lasten) sisältävät seuraavat asiat:

* infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi
* syöpä
* hermoston häiriöt
* rokotukset.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

1. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,2 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia.

1. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

1. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste

2 esitäytettyä ruiskua

2 puhdistuslappua

1. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Lapsille

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Säilytä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

1. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

1. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/022

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Humira 20 mg

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

1. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Lapsille

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Humira 20 mg injektioneste

adalimumabi

s.c.

1. ANTOTAPA
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/0,2 ml

1. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

1. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

1. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

1. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste

1 esitäytetty ruisku

1 puhdistuslappu

2 esitäytettyä ruiskua

2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä ruiskua

4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä ruiskua

6 puhdistuslappua

1. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

1. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

1. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Humira 40 mg

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

1. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

40 mg/0,4 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Humira 40 mg injektioneste

adalimumabi

s.c.

1. ANTOTAPA
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,4 ml

1. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

adalimumabi

1. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia.

1. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

1. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste

1 esitäytetty kynä

2 puhdistuslappua

2 esitäytettyä kynää

2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä kynää

4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä kynää

6 puhdistuslappua

1. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

1. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

1. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Humira 40 mg

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

adalimumabi

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

1. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

40 mg/0,4 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KYNÄETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Humira 40 mg injektioneste

adalimumabi

s.c.

1. ANTOTAPA
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,4 ml

1. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 80 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste

1 esitäytetty ruisku

1 puhdistuslappu

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/020

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Humira 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Humira 80 mg injektioneste

adalimumabi

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 80 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste

1 esitäytetty kynä

2 puhdistuslappua

3 esitäytettyä kynää

4 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Humira 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KYNÄETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Humira 80 mg injektioneste

adalimumabi

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/0,8 ml

6. MUUTA

MUISTUTUSTARRA (pakkauksessa)

Humira

Merkitse kalenteriisi muistutus seuraavan annoksen ottamisesta oheisella tarralla.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Humira 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**

adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

* Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen lapsesi hoidon aloittamista ja Humira-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasi tai lapsesi mukana.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
* Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä selosteessa esitetään

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi käyttää Humiraa

3. Miten Humiraa käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Humiran säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

7. Humiran pistäminen

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

Humiran vaikuttava aine on adalimumabi.

Humiraa käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

* moninivelinen lastenreuma
* entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
* lasten läiskäpsoriaasi
* lasten Crohnin tauti
* lasten uveiitti.

Humiran vaikuttava aine adalimumabi on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Humira vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

Moninivelinen lastenreuma

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus, joka yleensä puhkeaa lapsuudessa.

Humiraa käytetään moninivelisen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen. Lapsesi saa ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Humiraa moninivelisen lastenreuman hoitoon.

Lääkäri päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on nivelten sekä jänteiden ja luiden yhtymäkohtien tulehduksellinen sairaus.

Humiraa käytetään entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Lapsesi saa ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Humiraa entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Humiraa käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4‑17-vuotiailla lapsille ja nuorille, joille paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riitävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on ruoansulatuskanavan tulehdussairaus.

Humiraa käytetään keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsille ja nuorille.

Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Humiraa sairauden oireiden lievittämiseksi.

Uveiitti lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Humiraa käytetään lapsille 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Humira toimii vähentäen tulehdusta.

Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Humiraa sairauden oireiden lievittämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi käyttää Humiraa

Älä käytä Humiraa:

* jos lapsesi on allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
* jos lapsellasi on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. "Varoitukset ja varotoimet"). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos lapsellasi on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
* jos lapsellasi on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsellasi on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. "Varoitukset ja varotoimet").

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Humiraa.

Allergiset reaktiot

* Jos lapsellesi tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Humiran käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

* Jos lapsellasi on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Humiran käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
* Lapsesi voi saada infektioita helpommin Humira-hoidon aikana. Tämä riski voi nousta, jos lapsellasi on ongelmia keuhkoissa. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  + tuberkuloosi
  + viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  + vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsellesi tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkäri voi määrätä lopettamaan Humiran käytön joksikin ajaksi.

* Kerro lääkärille, jos lapsesi asuu tai matkustaa alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
* Kerro lääkärille, jos lapsellasi on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
* Lapsesi ja hänen lääkärinsä tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Humira-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsellesi tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

* Koska Humiraa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkäri tutkii lapsesi tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata lapsesi **Potilaskorttiin**.
  + On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsesi on aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos hän on ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos lapsellasi on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Humiraa.
  + Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka lapsesi olisi saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
  + Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

* Kerro lääkärille, jos lapsesi on B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos hänellä on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että hän voi saada HBV-tartunnan.
  + Lääkärisi tulisi testata lapsesi HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa Humira voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
  + Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos lapsesi käyttää muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

* Jos lapsesi joutuu leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärille, että lapsesi käyttää Humiraa. Lääkäri voi suositella Humira-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

* Jos lapsellasi on tai hänelle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkäri päättää, voiko lapsesi käyttää Humiraa tai jatkaa Humiran käyttöä. Kerro lääkärille välittömästi, jos lapsellesi tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

* Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Humiran käytön aikana.
  + Kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin lapsesi saa mitään rokotteita.
  + On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
  + Jos lapsesi käytti Humiraa raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Humira-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot hänen vauvaansa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Humiraa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

* Jos lapsellasi on lievä sydämen vajaatoiminta ja hän käyttää Humiraa, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli lapsellasi on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli lapsellasi ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Humira lapsellesi.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

* Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos lapsellasi on pitkittynyttä kuumeilua, hän saa helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai hän näyttää hyvin kalpealta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Syöpä

* Erittäin harvoin Humiraa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
  + Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (eräänlainen syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (eräänlainen syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
  + Jos lapsesi käyttää Humiraa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu Humiraa käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
  + Kerro lääkärille, jos lapsesi saa atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Humira-hoidon lisäksi.
  + Humira-hoitoa saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanooma-ihosyöpiä.
  + Jos hoidon aikana kehittyy uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
* Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos lapsellasi on keuhkoahtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito lapsellesi.

Autoimmuunisairaudet

* Joskus harvoin Humira-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos lapsellasi ilmenee pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Muut lääkevalmisteet ja Humira

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Lapsesi ei saa käyttää Humiraa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi:

* anakinra
* abatasepti.

Humiraa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

* metotreksaatti
* tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
* steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

* Lapsesi on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Humira-annoksen jälkeen.
* Jos lapsesi on raskaana, epäilee olevansa raskaana tai jos lapsesi suunnittelee raskautta kysy hänen lääkäriltään neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
* Humiraa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
* Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Humira-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saa Humira-hoitoa.
* Humiraa voidaan käyttää imetysaikana.
* Jos lapsesi käytti Humiraa raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada infektio.
* On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Humiraa raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Humiralla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Humiran ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

**Humira sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:aa per 20 mg:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Humiraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositellut Humira-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkäri voi määrätä toisen vahvuista Humiraa, jos lapsesi tarvitsee eri annoksen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Moninivelinen lastenreuma** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läiskäpsoriaasi lapsilla** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | - |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | Ensimmäinen annos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lasten Crohnin tauti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen, jonka jälkeen 80 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lapsesi lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen, jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | Lapsesi lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lasten uveiitti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | Lääkäri voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (20 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | Lääkäri voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

**Tarkat ohjeet Humiran pistämisestä on luvussa 7 "Humiran pistäminen".**

Jos käytät enemmän Humiraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Humiraa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että lapsesi on ottanut enemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Humiraa

Jos unohdat antaa pistoksen lapsellesi, pistä seuraava Humira-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Humiran käytön

Päätöksestä lopettaa Humira tulee keskustella lääkärin kanssa. Lapsesi oireet voivat palata, jos lopetat Humiran käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Humira-pistoksen jälkeen.

**Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista**

* vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
* kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
* hengitys- tai nielemisvaikeuksia
* hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

**Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista**

* infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
* heikkouden tai väsymyksen tunnetta
* yskää
* pistelyä
* tunnottomuutta
* kaksoiskuvia
* käsien tai jalkojen heikkoutta
* kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
* verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Humira-hoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
* hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
* päänsärky
* vatsakipu
* pahoinvointi ja oksentelu
* ihottuma
* luusto- ja lihaskipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
* suolistoinfektiot (mm. maha-suolitulehdus)
* ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
* korvatulehdukset
* suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
* sukuelininfektiot
* virtsatieinfektiot
* sieni-infektiot
* nivelinfektiot
* hyvänlaatuiset kasvaimet
* ihosyöpä
* allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
* nestehukka
* mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
* ahdistuneisuus
* univaikeudet
* tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
* migreeni
* hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
* näköhäiriöt
* silmätulehdus
* silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
* kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
* sydämentykytys
* korkea verenpaine
* kuumat aallot
* verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
* yskä
* astma
* hengenahdistus
* ruoansulatuskanavan verenvuoto
* ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
* ruokatorven refluksitauti
* Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
* kutina
* kutiava ihottuma
* mustelmanmuodostus
* ihotulehdus (esim. ihottuma)
* kynsien murtuminen
* lisääntynyt hikoilu
* hiusten lähtö
* psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
* lihaskrampit
* verivirtsaisuus
* munuaisvaivat
* rintakipu
* turvotus
* kuume
* verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
* heikentynyt paraneminen.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
* hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
* silmätulehdukset
* bakteerien aiheuttamat tulehdukset
* divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
* syöpä
* imukudossyöpä
* melanooma
* immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
* vaskuliitti (verisuonitulehdus)
* vapina
* neuropatia (hermosairaus)
* aivohalvaus
* kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
* sydämentykytys tai muljahtelu
* sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
* sydänkohtaus
* pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
* hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
* keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
* pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
* haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
* nielemisvaikeudet
* kasvojen turvotus
* sappirakon tulehdus, sappikivet
* maksan rasvoittuminen
* öinen hikoilu
* arpimuodostus
* poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
* systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
* unen katkonaisuus
* impotenssi
* tulehdukset.

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
* vaikea allerginen reaktio ja sokki
* MS-tauti
* hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
* sydänpysähdys
* keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
* suolen puhkeama (reikä suolessa)
* hepatiitti
* B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
* autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
* ihon verisuonitulehdus
* Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
* allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
* erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
* lupuksen kaltainen oireyhtymä
* angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
* likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

**Tuntematon** (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

* hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
* merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
* Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
* maksan vajaatoiminta
* dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
* painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin Humiran haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa.

Näitä ovat esimerkiksi:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* alhaiset veren valkosoluarvot
* alhaiset veren punasoluarvot
* kohonneet veren rasva-arvot
* kohonneet maksaentsyymiarvot.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* korkeat veren valkosoluarvot
* alhaiset verihiutalearvot
* kohonneet veren virtsahappoarvot
* poikkeavat veren natriumarvot
* alhaiset veren kalsiumarvot
* alhaiset veren fosfaattiarvot
* korkeat verensokeriarvot
* korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
* autovasta-aineet veressä
* alhainen veren kaliumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Humiran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Humira esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25°C) enintään 14 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun ruisku on kerran otettu pois jääkaapista huoneenlämpöön, **on se käytettävä 14 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Humira sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Humira 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku lapsille, on steriili liuos, joka sisältää 20 mg adalimumabia 0,2 ml:ssa liuosta.

Humira esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta.

Humira esitäytetyn ruiskun pakkauksessa on 2 esitäytettyä ruiskua sekä 2 puhdistuslappua.

Humiraa voi olla saatavilla injektiopullossa, esitäytetyssä ruiskussa ja esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Valmistaja

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf.: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <https://www.ema.europa.eu>.

**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**

**7. Humiran pistäminen**

* Seuraavissa ohjeissa kerrotaan kuinka voit antaa lapsellesi ihonalaisen Humira-pistoksen esitäytetyllä ruiskulla. Lue ensin ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
* Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
* Älä yritä pistää lastasi ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen.
* Kunnon harjoittelun jälkeen lapsesi voi pistää itse tai pistoksen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
* Käytä kutakin esitäytettyä ruiskua vain yhteen injektioon.

**Humira esitäytetty ruisku**

**Mäntä Sormituki Neulansuojus**



**Älä käytä esitäytettyä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos**

* liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
* viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
* liuos on jäätynyt tai jätetty suoraan auringonvaloon
* esitäytetty ruisku on pudonnut tai rikkoutunut.

Poista neulansuojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Humira poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

|  |  |
| --- | --- |
| VAIHE 1  Ota Humira jääkaapista.  Jätä Humira huoneenlämpöön **15–30 minuutiksi** ennen pistämistä.   * Älä poista neulansuojusta sillä välin kun annat Humiran lämmetä huoneenlämpöiseksi. * **Älä** lämmitä Humiraa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä. | |
| **VAIHE 2**  **Neula**    **Puhdistuslappu** | Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä**  käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.  Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle   * 1 kertakäyttöinen esitäytetty ruisku ja * 1 puhdistuslappu   Pese ja kuivaa kätesi. |

|  |  |
| --- | --- |
| **VAIHE 3**  **Pistoskohdat**  STEP3_grey  **Pistoskohdat** | Valitse pistoskohta:   * lapsesi etureisistä tai * lapsesi vatsalta vähintään 5 cm päästä navasta * vähintään 3 cm päästä lapsesi edellisestä pistoskohdasta.   Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein.   * **Älä** pistä vaatteiden läpi. * **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä. |
| **VAIHE 4** | Pidä esitäytettyä ruiskua toisessa kädessä.  Tarkista esitäytetyssä ruiskussa olevan liuoksen ulkonäkö.   * Varmista, että liuos on kirkas ja väritön. * Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia. * Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut tai rikkoutunut.   Vedä neulansuojus varovasti suoraan pois toisella kädellä. Heitä neulansuojus pois. Älä laita neulansuojusta takaisin.   * Älä koske neulaan sormillasi tai anna neulan koskettaa mitään. |
| **VAIHE 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Pidä esitäytettyä ruiskua neula ylöspäin.   * Pidä esitäytettyä ruiskua silmiesi korkeudella yhdellä kädellä niin, että voit nähdä esitäytetyn ruiskun sisällä olevan ilman.   Työnnä mäntää hitaasti niin, että ilma työntyy neulan läpi.   * Neulan päässä voit nähdä pienen tipan liuosta. |
| **VAIHE 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Pitele esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä peukalon ja etusormen välissä kuten pitelisit kynää.  Purista lapsesi ihoa toisella kädelläsi pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni. |
| **VAIHE 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45-asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.   * Kun neula on ihon sisällä, päästä toinen käsi ihosta irti.   Paina hitaasti mäntä kokonaan sisään kunnes koko liuos on pistetty ja esitäytetty ruisku on tyhjä. |
| **VAIHE 8**    **Vanutuppo** | Kun pistos on valmis, vedä neula hitaasti ulos ihosta pitäen esitäytettyä ruiskua samassa kulmassa.  Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle.   * **Älä** hiero. * Pieni verenvuoto pistoskohdassa on normaalia. |

|  |
| --- |
| **VAIHE 9**  Hävitä käytetty esitäytetty ruisku erilliseen keräysastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan. Älä koskaan laita neulansuojusta takaisin neulan päälle.   * Älä kierrätä tai hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteen mukana. * Pidä esitäytetty ruisku ja erillinen keräysastia **aina** poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.   Neulansuojus, puhdistulappu, vanutuppo, harsotaitos ja pakkaus voidaan hävittää talousjätteen mukana. |































Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Humira** **40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**

adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

* Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Lääkärisi antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Humira-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasi.
* Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

3. Miten Humiraa käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Humiran säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

7. Humiran pistäminen

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

Humiran vaikuttava aine on adalimumabi.

Humiraa käytetään

* nivelreuman
* moninivelisen lastenreuman
* entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen
* selkärankareuman
* aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
* nivelpsoriaasin
* läiskäpsoriaasin
* hidradenitis suppurativan
* Crohnin taudin
* haavaisen paksusuolitulehduksen
* ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

Humiran vaikuttava aine adalimumabi on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Humira vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

**Nivelreuma**

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Humiraa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Humiraa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Humira voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Moninivelinen lastenreuma**

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus.

Humiraa käytetään 2 vuoden iästä alkaen moninivelisen lastenreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)**

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on nivelten sekä jänteiden ja luiden yhtymäkohtien tulehduksellinen sairaus.

Humiraa käytetään 6 vuoden iästä alkaen entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)**

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Humiraa käytetään aikuisilla vaikean selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Nivelpsoriaasi**

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, joka liittyy yleensä psoriaasiin.

Humiraa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Humira voi hidastaa taudin aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä sekä auttaa niveliä liikkumaan vapaammin. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Läiskäpsoriaasi**

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla ja
* vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joille paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

**Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla**

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen [ihosairaus](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten [rintojen alla](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Humira voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Crohnin tauti**

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Haavainen paksusuolitulehdus**

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Humiraa käytetään

* aikuisilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon ja
* 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Ei-infektioperäinen uveiitti**

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Humiraa käytetään

* aikuisilla ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
* lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Humira toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

1. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

Älä käytä Humiraa

* Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
* Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
* Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Humiraa.

Allergiset reaktiot

* Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Humiran käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

* Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Humiran käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
* Humira saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi nousta, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  + tuberkuloosi
  + viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  + vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Humiran käytön joksikin ajaksi.

* Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
* Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
* Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Humira-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Humira-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

* On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Humiraa.
  + Ennen Humira-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Humiraa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi.**
  + Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
  + Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (esimerkiksi pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

* Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen.
  + Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa Humira voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
  + Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

* Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärillesi, että käytät Humiraa. Lääkärisi voi suositella Humira-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

* Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Humira-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

* Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Humiran käytön aikana.
  + Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
  + On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
  + Jos käytit Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Humira-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

* Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Humiraa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi päättää soveltuuko Humira sinulle.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

* Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

* Erittäin harvoin Humiraa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
  + Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
  + Jos käytät Humiraa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu Humiraa käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
  + Kerro lääkärille, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Humira-hoidon lisäksi.
  + Humira-hoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia.
  + Jos sinulle kehittyy hoidon aikana uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
* Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

* Joskus harvoin Humira-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

* Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Humiran käyttöä.

Muut lääkevalmisteet ja Humira

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Humiraa seuraavia vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi:

* anakinra
* abatasepti.

Humiraa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

* metotreksaatti
* tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
* steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

* Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Humira-annoksen jälkeen.
* Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
* Humiraa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
* Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Humira-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Humira-hoitoa.
* Humiraa voidaan käyttää imetysaikana.
* Jos käytät Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
* On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Humiralla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Humiran ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

**Humira sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:aa per 40 mg:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

1. Miten Humiraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositellut Humira-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkärisi voi määrätä Humiraa toista vahvuutta, jos tarvitset eri annoksen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | 40 mg joka toinen viikko | Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Humiran käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Humiraa voidaan antaa yksinään.  Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Humiran lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Humiraa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Moninivelinen lastenreuma** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Lapset 2 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Lapset 6 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Lapset 6 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läiskäpsoriaasi** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | - |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg | Ensimmäinen annos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. | On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |
| 12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi Humira-annostuksella 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.  On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnin tauti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Lapset 6 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg. | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavainen paksusuolitulehdus** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ei-infektioperäinen uveiitti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhden päivän aikana), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. | Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Humira-hoidon aikana. Humira voidaan antaa myös yksinään. |
| Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (20 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |
| Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Humiran pistämisestä on luvussa 7. Humiran pistäminen.

Jos käytät enemmän Humiraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Humiraa vahingossa useammin kuin lääkärisi on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Humiraa

Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Humira-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Humiran käytön

Päätöksestä lopettaa Humira tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Humiran käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

1. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Humira-pistoksen jälkeen.

**Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista**

* vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
* kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
* hengitys- tai nielemisvaikeuksia
* hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

**Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista**

* infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia, kirvelyä virtsatessa
* heikkouden tai väsymyksen tunnetta
* yskää
* pistelyä
* tunnottomuutta
* kaksoiskuvia
* käsien tai jalkojen heikkoutta
* kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
* verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Humira-hoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
* hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
* päänsärky
* vatsakipu
* pahoinvointi ja oksentelu
* ihottuma
* luusto- ja lihaskipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
* suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
* ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
* korvatulehdukset
* suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
* sukuelininfektiot
* virtsatieinfektiot
* sieni-infektiot
* nivelinfektiot
* hyvänlaatuiset kasvaimet
* ihosyöpä
* allergiat (myös kausiallergiat)
* nestehukka
* mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
* ahdistuneisuus
* univaikeudet
* tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
* migreeni
* hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
* näköhäiriöt
* silmätulehdus
* silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
* kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
* sydämentykytys
* korkea verenpaine
* kuumat aallot
* verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
* yskä
* astma
* hengenahdistus
* ruoansulatuskanavan verenvuoto
* ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
* ruokatorven refluksitauti
* Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
* kutina
* kutiava ihottuma
* mustelmanmuodostus
* ihotulehdus (esim. ihottuma)
* kynsien murtuminen
* lisääntynyt hikoilu
* hiusten lähtö
* psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
* lihaskrampit
* verivirtsaisuus
* munuaisvaivat
* rintakipu
* turvotus
* kuume
* verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee;
* heikentynyt paraneminen.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
* hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
* silmätulehdukset
* bakteerien aiheuttamat tulehdukset
* divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
* syöpä
* imukudossyöpä
* melanooma
* immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
* vaskuliitti (verisuonitulehdus)
* vapina
* neuropatia (hermosairaus)
* aivohalvaus
* kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
* sydämentykytys tai muljahtelu
* sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
* sydänkohtaus
* pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos;
* hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
* keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
* pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
* haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
* nielemisvaikeudet
* kasvojen turvotus
* sappirakon tulehdus, sappikivet
* maksan rasvoittuminen
* öinen hikoilu
* arpimuodostus
* poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
* systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
* unen katkonaisuus
* impotenssi
* tulehdukset.

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
* vaikea allerginen reaktio ja sokki
* MS-tauti
* hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
* sydänpysähdys
* keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
* suolen puhkeama (reikä suolessa)
* hepatiitti
* B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
* autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
* ihon verisuonitulehdus
* Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
* allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
* erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
* lupuksen kaltainen oireyhtymä
* angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
* likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

**Tuntematon** (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

* hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
* merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
* Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
* maksan vajaatoiminta
* dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
* painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin Humiran haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa.

Tällaisia ovat esimerkiksi

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* alhaiset veren valkosoluarvot
* alhaiset veren punasoluarvot
* kohonneet veren rasva-arvot
* kohonneet maksaentsyymiarvot.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* korkeat veren valkosoluarvot
* alhaiset verihiutalearvot
* kohonneet veren virtsahappoarvot
* poikkeavat veren natriumarvot
* alhaiset veren kalsiumarvot
* alhaiset veren fosfaattiarvot
* korkeat verensokeriarvot
* korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
* autovasta-aineet veressä
* alhainen veren kaliumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

1. Humiran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen Humira esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25°C asti) enintään 14 päivää – huolehdithan suojata sitä valolta. Kun ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista, **on se käytettävä 14 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

1. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Humira sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Humira 40 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 ml:ssa liuosta.

Humira esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua potilaskäyttöön sekä 1, 2, 4 tai 6 puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Humiraa voi olla saatavilla injektiopulloissa, esitäytetyissä ruiskuissa ja/tai esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Valmistaja

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf.: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <https://www.ema.europa.eu/ema/>

**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**

1. Humiran pistäminen

* Seuraavissa ohjeissa kerrotaan kuinka pistät itsellesi ihonalaisen Humira-pistoksen esitäytetyllä ruiskulla. Lue ensin ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
* Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
* Älä yritä pistää itse ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen.
* Kunnon harjoittelun jälkeen voit pistää itse tai pistoksen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
* Käytä kutakin esitäytettyä ruiskua vain yhteen injektioon.

**Humira esitäytetty ruisku**

**Mäntä Sormituki Neulansuojus**



**Älä käytä esitäytettyä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos**

* liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
* viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
* liuos on jäätynyt tai jätetty suoraan auringonvaloon
* esitäytetty ruisku on pudonnut tai rikkoutunut.

**Poista neulansuojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Humira poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

|  |  |
| --- | --- |
| **VAIHE 1**  Ota Humira jääkaapista.  Jätä Humira huoneenlämpöön **15–30 minuutiksi** ennen pistämistä.   * **Älä poista** neulansuojusta sillä välin kun annat Humiran lämmetä huoneenlämpöiseksi. * **Älä** lämmitä Humiraa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä. | |
| **VAIHE 2**  **Neula**    **Puhdistuslappu** | Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä**  käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.  Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle   * 1 kertakäyttöinen esitäytetty ruisku ja * 1 puhdistuslappu   Pese ja kuivaa kätesi. |

|  |  |
| --- | --- |
| **VAIHE 3**  **Pistoskohdat**  STEP3_grey  **Pistoskohdat** | Valitse pistoskohta:   * etureisistä tai * vatsalta vähintään 5 cm päästä navasta * vähintään 3 cm päästä edellisestä pistoskohdasta.   Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein.   * **Älä** pistä vaatteiden läpi. * **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä. |
| **VAIHE 4** | Pidä esitäytettyä ruiskua toisessa kädessä.  Tarkista esitäytetyssä ruiskussa olevan liuoksen ulkonäkö.   * Varmista, että liuos on kirkas ja väritön. * **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia. * **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut tai rikkoutunut.   Vedä neulansuojus varovasti suoraan pois toisella kädellä. Heitä neulansuojus pois. Älä laita neulansuojusta takaisin.   * **Älä** koske neulaan sormillasi tai anna neulan koskettaa mitään. |
| **VAIHE 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Pidä esitäytettyä ruiskua neula ylöspäin.   * Pidä esitäytettyä ruiskua silmiesi korkeudella yhdellä kädellä niin, että voit nähdä esitäytetyn ruiskun sisällä olevan ilman.   Työnnä mäntää hitaasti niin, että ilma työntyy neulan läpi.   * Neulan päässä voit nähdä pienen tipan liuosta. |
| **VAIHE 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Pitele esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä peukalon ja muiden sormien välissä kuten pitelisit kynää.  Purista ihoa toisella kädelläsi pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni. |
| **VAIHE 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45-asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.   * Kun neula on ihon sisällä, päästä toinen käsi ihosta irti.   Paina hitaasti mäntä kokonaan sisään, kunnes koko liuos on pistetty ja esitäytetty ruisku on tyhjä. |
| **VAIHE 8**    **Vanutuppo** | Kun pistos on valmis, vedä neula hitaasti ulos ihosta pitäen esitäytettyä ruiskua samassa kulmassa.  Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle.   * **Älä** hiero. * Pieni verenvuoto pistoskohdassa on normaalia. |

|  |
| --- |
| **VAIHE 9**  Hävitä käytetty esitäytetty ruisku erilliseen keräysastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan. **Älä koskaan** laita neulansuojusta takaisin neulan päälle.   * **Älä** kierrätä tai hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteen mukana. * Pidä esitäytetty ruisku ja erillinen keräysastia **aina** poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.   Neulansuojus, puhdistulappu, vanutuppo, harsotaitos ja pakkaus voidaan hävittää talousjätteen mukana. |

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Humira 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä**

adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

* Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Humira-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasi.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa
3. Miten Humiraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Humiran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Humiran pistäminen
8. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

Humiran vaikuttava aine on adalimumabi.

Humiraa käytetään

* nivelreuman
* moninivelisen lastenreuman
* entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen
* selkärankareuman
* aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
* nivelpsoriaasin
* läiskäpsoriaasin
* hidradenitis suppurativan
* Crohnin taudin
* haavaisen paksusuolitulehduksen ja
* ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

Humiran vaikuttava aine adalimumabi on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Humira vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

**Nivelreuma**

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Humiraa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Humiraa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Humira voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Moninivelinen lastenreuma**

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus.

Humiraa käytetään vähintään 2-vuotiailla moninivelisen lastenreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)**

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on nivelten sekä jänteiden ja luiden yhtymäkohtien tulehduksellinen sairaus.

Humiraa käytetään vähintään 6-vuotiailla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)**

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Humiraa käytetään aikuisilla vaikean selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Nivelpsoriaasi**

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, joka liittyy yleensä psoriaasiin.

Humiraa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Humira voi hidastaa taudin aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä sekä auttaa niveliä liikkumaan vapaammin. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Läiskäpsoriaasi**

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla ja
* vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joille paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen [ihosairaus](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten [rintojen alla](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Humira voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Crohnin tauti**

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Haavainen paksusuolitulehdus**

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Humiraa käytetään

* aikuisilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon ja
* 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Ei-infektioperäinen uveiitti**

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Humiraa käytetään

* aikuisilla ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
* lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Humira toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

1. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

Älä käytä Humiraa:

* jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
* jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
* jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Humiraa.

Allergiset reaktiot

* Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Humiran käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

* Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Humiran käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
* Voit saada infektioita helpommin Humira-hoidon aikana. Tämä riski voi nousta, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  + tuberkuloosi
  + viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  + vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Humiran käytön joksikin ajaksi.

* Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
* Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
* Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Humira-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Humira-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

* On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Humiraa.
  + Koska Humiraa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
  + Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
  + Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

* Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
  + Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa Humira voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
  + Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

* Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärillesi, että käytät Humiraa. Lääkärisi voi suositella Humira-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

* Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Humiraa tai jatkaa Humiran käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

* Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Humiran käytön aikana.
  + Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
  + On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
  + Jos käytit Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Humira-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

* Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Humiraa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkäri päättää soveltuuko Humira sinulle.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

* Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

* Erittäin harvoin Humiraa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
  + Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
  + Jos käytät Humiraa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu Humiraa käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
  + Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Humira-hoidon lisäksi.
  + Humira-hoitoa saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanooma-ihosyöpiä.
  + Lisäksi, jos sinulle kehittyy hoidon aikana uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
* Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

* Joskus harvoin Humira-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

* Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Humiran käyttöä.

Muut lääkevalmisteet ja Humira

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Humiraa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi:

* anakinra
* abatasepti.

Humiraa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

* metotreksaatti
* tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
* steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

* Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Humira-annoksen jälkeen.
* Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
* Humiraa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
* Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Humira-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Humira-hoitoa.
* Humiraa voidaan käyttää imetysaikana.
* Jos käytät Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
* On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Humiralla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Humiran ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

**Humira sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:aa per 40 mg:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

1. Miten Humiraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositellut Humira-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkärisi voi määrätä Humiraa toista vahvuutta, jos tarvitset eri annoksen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | 40 mg joka toinen viikko | Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Humiran käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Humiraa voidaan antaa yksinään.  Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Humiran lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Humiraa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Moninivelinen lastenreuma** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | - |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läiskäpsoriaasi** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | - |
| 4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg | Ensimmäinen annos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | - |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. | On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |
| 12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi Humira-annostuksella 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.  On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnin tauti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg. | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavainen paksusuolitulehdus** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ei-infektioperäinen uveiitti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhden päivän aikana), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. | Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Humira-hoidon aikana. Humira voidaan antaa myös yksistään. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (20 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

**Tarkat ohjeet Humiran pistämisestä on luvussa 7. "Humiran pistäminen".**

Jos käytät enemmän Humiraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Humiraa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Humiraa

Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Humira-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Humiran käytön

Päätöksestä lopettaa Humira tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Humiran käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

1. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Humira-pistoksen jälkeen.

**Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista**

* vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
* kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
* hengitys- tai nielemisvaikeuksia
* hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

**Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista**

* infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
* heikkouden tai väsymyksen tunnetta
* yskää
* pistelyä
* tunnottomuutta
* kaksoiskuvia
* käsien tai jalkojen heikkoutta
* kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
* verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Humira-hoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
* hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
* päänsärky
* vatsakipu
* pahoinvointi ja oksentelu
* ihottuma
* luusto- ja lihaskipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
* suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
* ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
* korvatulehdukset
* suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
* sukuelininfektiot
* virtsatieinfektiot
* sieni-infektiot
* nivelinfektiot
* hyvänlaatuiset kasvaimet
* ihosyöpä
* allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
* nestehukka
* mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
* ahdistuneisuus
* univaikeudet
* tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
* migreeni
* hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
* näköhäiriöt
* silmätulehdus
* silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
* kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
* sydämentykytys
* korkea verenpaine
* kuumat aallot
* verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
* yskä
* astma
* hengenahdistus
* ruoansulatuskanavan verenvuoto
* ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
* ruokatorven refluksitauti
* Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
* kutina
* kutiava ihottuma
* mustelmanmuodostus
* ihotulehdus (esim. ihottuma)
* kynsien murtuminen
* lisääntynyt hikoilu
* hiusten lähtö
* psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
* lihaskrampit
* verivirtsaisuus
* munuaisvaivat
* rintakipu
* turvotus
* kuume
* verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
* heikentynyt paraneminen.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
* hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
* silmätulehdukset
* bakteerien aiheuttamat tulehdukset
* divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
* syöpä
* imukudossyöpä
* melanooma
* immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
* vaskuliitti (verisuonitulehdus)
* vapina
* neuropatia (hermosairaus)
* aivohalvaus
* kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
* sydämentykytys tai muljahtelu
* sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
* sydänkohtaus
* pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
* hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
* keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
* pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
* haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
* nielemisvaikeudet
* kasvojen turvotus
* sappirakon tulehdus, sappikivet
* maksan rasvoittuminen
* öinen hikoilu
* arpimuodostus
* poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
* systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
* unen katkonaisuus
* impotenssi
* tulehdukset.

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
* vaikea allerginen reaktio ja sokki
* MS-tauti
* hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
* sydänpysähdys
* keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
* suolen puhkeama (reikä suolessa)
* hepatiitti
* B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
* autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
* ihon verisuonitulehdus
* Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
* allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
* erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
* lupuksen kaltainen oireyhtymä
* angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
* likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

**Tuntematon** (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

* hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
* merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
* Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
* maksan vajaatoiminta
* dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
* painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin Humiran haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa.

Näitä ovat esimerkiksi:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* alhaiset veren valkosoluarvot
* alhaiset veren punasoluarvot
* kohonneet veren rasva-arvot
* kohonneet maksaentsyymiarvot.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* korkeat veren valkosoluarvot
* alhaiset verihiutalearvot
* kohonneet veren virtsahappoarvot
* poikkeavat veren natriumarvot
* alhaiset veren kalsiumarvot
* alhaiset veren fosfaattiarvot
* korkeat verensokeriarvot
* korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
* autovasta-aineet veressä
* alhainen veren kaliumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

1. Humiran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Humira esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25°C) enintään 14 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun kynä on kerran otettu pois jääkaapista huoneenlämpöön, **on se käytettävä 14 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

1. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Humira sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Humira 40 mg injektioneste esitäytetyssä kynässä on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 ml:ssa liuosta.

Humira esitäytetty kynä on kertakäyttöinen harmaavioletti kynä, jossa on Humira-liuosta sisältävä lasinen ruisku. Kynässä on kaksi korkkia, joista toinen on harmaa ja siinä on merkintä ’1’ ja toinen on violetti ja siinä on merkintä ’2’. Kynän kummallakin puolella on ikkuna, josta ruiskun sisältämä Humira-liuos näkyy.

Pakkauksissa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytettyä kynää. 1 esitäytetyn kynän pakkauksessa tulee mukana 2 puhdistuslappua (yksi ylimääräinen). 2, 4 tai 6 esitäytetyn kynän pakkauksissa jokaisen kynän mukana tulee 1 puhdistuslappu.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Humiraa voi olla saatavilla injektiopulloissa, esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Valmistaja

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf.: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <https://www.ema.europa.eu>.

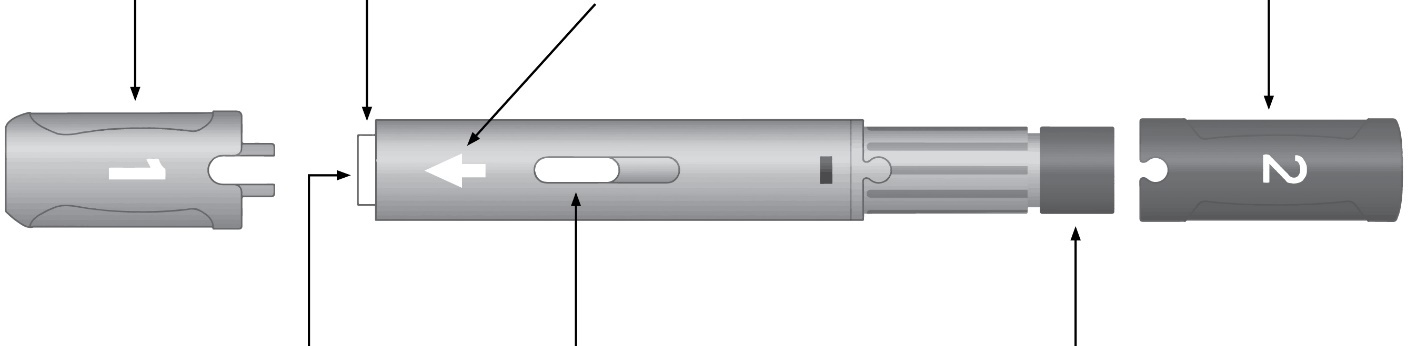
**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**

1. Humiran pistäminen

* Seuraavissa ohjeissa kerrotaan kuinka voit antaa itsellesi ihonalaisen Humira-pistoksen esitäytetyllä kynällä. Lue ensin ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
* Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
* Älä yritä pistää itse ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen.
* Kunnon harjoittelun jälkeen voit pistää itse tai pistoksen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
* Käytä kutakin esitäytettyä kynää vain yhteen injektioon.

**Humira esitäytetty kynä**

**Harmaa korkki 1 Valkoinen neulansuojus Valkoinen nuoli Violetti korkki 2**



**Neula Ikkuna Violetti pistosnappi**

**Älä käytä esitäytettyä kynää ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos**

* liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
* viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
* liuos on jäätynyt tai jätetty suoraan auringonvaloon
* esitäytetty kynä on pudonnut tai rikkoutunut.

**Poista korkit vasta juuri ennen pistosta. Pidä Humira poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

|  |  |
| --- | --- |
| **KOHTA 1**  Ota Humira jääkaapista.  Jätä Humira huoneenlämpöön **15–30 minuutiksi** ennen pistämistä.   * **Älä poista** harmaata tai violettia korkkia sillä välin kun annat Humiran lämmetä huoneenlämpöiseksi. * **Älä** lämmitä Humiraa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä. | |
| **KOHTA 2**  **Kynä**  STEP2_grey  **Puhdistuslappu** | Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä**  käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.  Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle   * 1 kertakäyttöinen esitäytetty kynä ja * 1 puhdistuslappu   Pese ja kuivaa kätesi. |
| **KOHTA 3**  **Pistoskohdat**  STEP3_grey  **Pistoskohdat** | Valitse pistoskohta:   * etureisistä tai * vatsalta vähintään 5 cm päästä navasta * vähintään 3 cm päästä edellisestä pistoskohdasta.   Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein.   * **Älä** pistä vaatteiden läpi. * **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä. |
| **KOHTA 4**  STEP4_grey | Pidä esitäytettyä kynää harmaa korkki 1 ylöspäin.  Tarkista liuoksen ulkonäkö ikkunasta.   * On normaalia, että ikkunassa näkyy yksi tai useampia kuplia. * Varmista, että liuos on kirkas ja väritön. * **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia. * **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut tai rikkoutunut. |
| **KOHTA 5**  **Korkki 1**  EU_IFU_STEP5_grey  **Korkki 2** | Vedä harmaa korkki 1 suoraan pois. Heitä korkki pois. Älä laita korkkia uudelleen paikoilleen.   * Tarkista, että ruiskun pieni musta neulansuojus on irronnut samalla kuin korkki. * On normaalia, että muutama tippa liuosta tulee ulos neulasta.   Vedä violetti korkki 2 suoraan pois. Heitä korkki pois. Älä laita korkkia uudelleen paikoilleen.  Esitäytetty kynä on nyt valmis käytettäväksi.  Käännä esitäytetty kynä niin, että valkoinen nuoli osoittaa kohti pistoskohtaa. |
| **KOHTA 6**  STEP6_grey | Purista ihoa pistoskohdasta toisella kädelläsi niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni, kunnes olet pistänyt lääkkeen.  Osoita valkoinen nuoli kohti pistoskohtaa (reisi tai vatsa).  Aseta valkoinen neulansuojus kohtisuoraan **(90˚)** pistoskohtaa vasten.  Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet kynän ikkunan.  **Älä** paina violettia pistosnappia ennen kuin olet valmis pistämään. |
| **KOHTA 7**  **10 sekuntia**  STEP7a_grey | **Paina** **esitäytettyä kynää tiukasti** pistoskohtaa vasten ennen pistämisen aloittamista. **Jatka painamista**, jotta esitäytetty kynä ei siirry iholta pistämisen aikana.  **Paina** violettia pistosnappia ja laske hitaasti **10**sekuntia.   * Kynästä kuuluu äänekäs **naksahdus** injektion alkaessa. * **Jatka** esitäytetyn kynän **painamista** **tiukasti** pistoskohtaa vasten, kunnes olet pistänyt lääkkeen.   Pistos on valmis, kun keltainen osoitin ikkunassa on pysähtynyt. |
| **KOHTA 8**  STEP8_grey | Kun pistos on valmis, vedä esitäytetty kynä hitaasti pois iholta. Valkoinen neulansuojus peittää neulan kärjen.   * On normaalia, että pistoskohdassa näkyy pieni määrä nestettä.   Jos pistoskohdassa on enemmän kuin muutama tippa liuosta, ota yhteyttä lääkäriisi, hoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.  Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle.   * **Älä** hiero. * Pieni verenvuoto pistoskohdassa on normaalia. |
| **KOHTA 9**  Hävitä käytetty esitäytetty kynä erilliseen keräysastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.   * **Älä** kierrätä tai hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana. * Pidä esitäytetty kynä ja erillinen keräysastia **aina** poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.   Korkit, puhdistuslappu, vanutuppo, harsotaitos ja pakkaus voidaan hävittää talousjätteen mukana. | |

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**

adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

* Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Humira-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasi.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä selosteessa esitetään

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

3. Miten Humiraa käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Humiran säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

7. Humiran pistäminen

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

Humiran vaikuttava aine on adalimumabi.

Humiraa käytetään

* nivelreuman
* läiskäpsoriaasin
* hidradenitis suppurativan
* Crohnin taudin
* haavaisen paksusuolitulehduksen ja
* ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

Humiran vaikuttava aine adalimumabi on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Humira vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

**Nivelreuma**

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Humiraa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Humiraa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Humira voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Läiskäpsoriaasi**

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

Humiraa käytetään keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen [ihosairaus](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten [rintojen alla](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon12–17-vuotiailla nuorilla.

Humira voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Crohnin tauti**

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6‑17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa Crohnin taudin hoitoon.

**Haavainen paksusuolitulehdus**

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Humiraa käytetään

* aikuisilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon ja
* 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Ei-infektioperäinen uveiitti**

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Humiraa käytetään

* aikuisilla ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
* lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Humira toimii vähentäen tätä tulehdusta. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

Älä käytä Humiraa:

* jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
* jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
* jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Humiraa.

Allergiset reaktiot

* Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Humiran käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

* Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Humiran käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
* Voit saada infektioita helpommin Humira-hoidon aikana. Tämä riski voi nousta, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  + tuberkuloosi
  + viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  + vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Humiran käytön joksikin ajaksi.

* Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
* Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
* Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Humira-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Humira-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

* On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Humiraa.
* Koska Humiraa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
* Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
* Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

* Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
* Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa Humira voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
* Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

* Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärillesi, että käytät Humiraa. Lääkärisi voi suositella Humira-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

* Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Humiraa tai jatkaa Humiran käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

* Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Humiran käytön aikana.
* Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
* On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
* Jos käytit Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Humira-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

* Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Humiraa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkäri päättää soveltuuko Humira sinulle.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

* Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

* Erittäin harvoin Humiraa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
* Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
* Jos käytät Humiraa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu Humiraa käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
* Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Humira-hoidon lisäksi.
* Humira-hoitoa saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanooma-ihosyöpiä.
* Jos sinulle kehittyy hoidon aikana uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
* Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

* Joskus harvoin Humira-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

* Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Humiran käyttöä.

Muut lääkevalmisteet ja Humira

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Humiraa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi:

* anakinra
* abatasepti.

Humiraa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

* metotreksaatti
* tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
* steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

* Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Humira-annoksen jälkeen.
* Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
* Humiraa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
* Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Humira-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Humira-hoitoa.
* Humiraa voidaan käyttää imetysaikana.
* Jos käytät Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
* On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Humiralla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Humiran ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

**Humira sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:aa per 80 mg:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Humiraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositellut Humira-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkäri voi määrätä sinulle toisen vahvuista Humiraa, jos tarvitset eri annoksen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nivelreuma** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | 40 mg joka toinen viikko | Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Humiran käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Humiraa voidaan antaa yksinään.  Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Humiran lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Humiraa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läiskäpsoriaasi** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (yksi 80 mg:n injektio) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. | On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |
| 12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi Humira-annostukselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.  On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnin tauti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg. | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavainen paksusuolitulehdus** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ei-infektioperäinen uveiitti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos on 80 mg (yksi 80 mg injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. | Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Humira-hoidon aikana. Humira voidaan antaa myös yksistään. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (20 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

**Tarkat ohjeet Humiran pistämisestä on luvussa 7. Humiran pistäminen.**

Jos käytät enemmän Humiraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Humiraa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Humiraa

Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Humira-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Humiran käytön

Päätöksestä lopettaa Humira tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Humiran käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Humira-pistoksen jälkeen.

**Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista**

* vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
* kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
* hengitys- tai nielemisvaikeuksia
* hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

**Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista**

* infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
* heikkouden tai väsymyksen tunnetta
* yskää
* pistelyä
* tunnottomuutta
* kaksoiskuvia
* käsien tai jalkojen heikkoutta
* kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
* verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Humira-hoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
* hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
* päänsärky
* vatsakipu
* pahoinvointi ja oksentelu
* ihottuma
* luusto- ja lihaskipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
* suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
* ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
* korvatulehdukset
* suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
* sukuelininfektiot
* virtsatieinfektiot
* sieni-infektiot
* nivelinfektiot
* hyvänlaatuiset kasvaimet
* ihosyöpä
* allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
* nestehukka
* mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
* ahdistuneisuus
* univaikeudet
* tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
* migreeni
* hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
* näköhäiriöt
* silmätulehdus
* silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
* kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
* sydämentykytys
* korkea verenpaine
* kuumat aallot
* verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
* yskä
* astma
* hengenahdistus
* ruoansulatuskanavan verenvuoto
* ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
* ruokatorven refluksitauti
* Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
* kutina
* kutiava ihottuma
* mustelmanmuodostus
* ihotulehdus (esim. ihottuma)
* kynsien murtuminen
* lisääntynyt hikoilu
* hiusten lähtö
* psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
* lihaskrampit
* verivirtsaisuus
* munuaisvaivat
* rintakipu
* turvotus
* kuume
* verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
* heikentynyt paraneminen.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
* hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
* silmätulehdukset
* bakteerien aiheuttamat tulehdukset
* divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
* syöpä
* imukudossyöpä
* melanooma
* immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
* vaskuliitti (verisuonitulehdus)
* vapina
* neuropatia (hermosairaus)
* aivohalvaus
* kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
* sydämentykytys tai muljahtelu
* sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
* sydänkohtaus
* pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
* hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
* keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
* pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
* haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
* nielemisvaikeudet
* kasvojen turvotus
* sappirakon tulehdus, sappikivet
* maksan rasvoittuminen
* öinen hikoilu
* arpimuodostus
* poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
* systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
* unen katkonaisuus
* impotenssi
* tulehdukset.

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
* vaikea allerginen reaktio ja sokki
* MS-tauti
* hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
* sydänpysähdys
* keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
* suolen puhkeama (reikä suolessa)
* hepatiitti
* B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
* autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
* ihon verisuonitulehdus
* Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
* allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
* erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
* lupuksen kaltainen oireyhtymä
* angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
* likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

**Tuntematon** (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

* hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
* merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
* Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
* maksan vajaatoiminta
* dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
* painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin Humiran haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa.

Näitä ovat esimerkiksi:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* alhaiset veren valkosoluarvot
* alhaiset veren punasoluarvot
* kohonneet veren rasva-arvot
* kohonneet maksaentsyymiarvot.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* korkeat veren valkosoluarvot
* alhaiset verihiutalearvot
* kohonneet veren virtsahappoarvot
* poikkeavat veren natriumarvot
* alhaiset veren kalsiumarvot
* alhaiset veren fosfaattiarvot
* korkeat verensokeriarvot
* korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
* autovasta-aineet veressä
* alhainen veren kaliumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Humiran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Humira esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25°C) enintään 14 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun ruisku on kerran otettu pois jääkaapista huoneenlämpöön, **on se käytettävä 14 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Humira sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku, on steriili liuos, joka sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Humira esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta.

Humira esitäytetyn ruiskun pakkauksessa on 1 esitäytetty ruisku potilaskäyttöön sekä 1 puhdistuslappu.

Humiraa voi olla saatavilla injektiopullossa, esitäytetyssä ruiskussa ja esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Valmistaja

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf.: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <https://www.ema.europa.eu>.

**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**

**7. Humiran pistäminen**

* Seuraavissa ohjeissa kerrotaan kuinka voit antaa itsellesi ihonalaisen Humira-pistoksen esitäytetyllä ruiskulla. Lue ensin ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
* Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
* Älä yritä pistää itse ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen.
* Kunnon harjoittelun jälkeen voit pistää itse tai pistoksen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
* Käytä kutakin esitäytettyä kynää vain yhteen injektioon.

**Humira esitäytetty ruisku**

**Mäntä Sormituki Neulansuojus**



**Älä käytä esitäytettyä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos**

* liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
* viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
* liuos on jäätynyt tai jätetty suoraan auringonvaloon
* esitäytetty ruisku on pudonnut tai rikkoutunut.

Poista neulansuojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Humira poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

|  |  |
| --- | --- |
| KOHTA 1  Ota Humira jääkaapista.  Jätä Humira huoneenlämpöön **15–30 minuutiksi** ennen pistämistä.   * Älä poista neulansuojusta sillä välin kun annat Humiran lämmetä huoneenlämpöiseksi. * **Älä** lämmitä Humiraa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä. | |
| **KOHTA 2**  **Neula**    **Puhdistuslappu** | Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä**  käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.  Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle   * 1 kertakäyttöinen esitäytetty ruisku ja * 1 puhdistuslappu   Pese ja kuivaa kätesi. |

|  |  |
| --- | --- |
| **KOHTA 3**  **Pistoskohdat**  STEP3_grey  **Pistoskohdat** | Valitse pistoskohta:   * etureisistä tai * vatsalta vähintään 5 cm päästä navasta * vähintään 3 cm päästä edellisestä pistoskohdasta.   Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein.   * **Älä** pistä vaatteiden läpi. * **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä. |
| **KOHTA 4** | Pidä esitäytettyä ruiskua toisessa kädessä.  Tarkista esitäytetyssä ruiskussa olevan liuoksen ulkonäkö.   * Varmista, että liuos on kirkas ja väritön. * Älä käytä esitäytettyä kynää, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia. * Älä käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut tai rikkoutunut.   Vedä neulansuojus varovasti suoraan pois toisella kädellä. Heitä neulansuojus pois. Älä laita neulansuojusta takaisin.   * **Älä** koske neulaan sormillasi tai anna neulan koskettaa mitään. |
| **KOHTA 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Pidä esitäytettyä ruiskua neula ylöspäin.   * Pidä esitäytettyä ruiskua silmiesi korkeudella yhdellä kädellä niin, että voit nähdä esitäytetyn ruiskun sisällä olevan ilman.   Työnnä mäntää hitaasti niin, että ilma työntyy neulan läpi.   * Neulan päässä voit nähdä pienen tipan liuosta. |

|  |  |
| --- | --- |
| **KOHTA 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Pitele esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä peukalon ja muiden sormien välissä kuten pitelisit kynää.  Purista ihoa toisella kädelläsi pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni. |
| **KOHTA 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45-asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.   * Kun neula on ihon sisällä, päästä toinen käsi ihosta irti.   Paina hitaasti mäntä kokonaan sisään kunnes koko liuos on pistetty ja esitäytetty ruisku on tyhjä. |
| **KOHTA 8**    **Vanutuppo** | Kun pistos on valmis, vedä neula hitaasti ulos ihosta pitäen esitäytettyä ruiskua samassa kulmassa.  Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle.   * **Älä** hiero. * Pieni verenvuoto pistoskohdassa on normaalia. |

|  |
| --- |
| **KOHTA 9**  Hävitä käytetty esitäytetty ruisku erilliseen keräysastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan. Älä koskaan laita neulansuojusta takaisin neulan päälle.   * Älä kierrätä tai hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteen mukana. * Pidä esitäytetty ruisku ja erillinen keräysastia **aina** poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.   Neulansuojus, puhdistulappu, vanutuppo, harsotaitos ja pakkaus voidaan hävittää talousjätteen mukana. |

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä**

adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

* Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Humira-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasi.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

3. Miten Humiraa käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Humiran säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

7. Humiran pistäminen

**1. Mitä Humira on ja mihin sitä käytetään**

Humiran vaikuttava aine on adalimumabi.

Humiraa käytetään

* nivelreuman
* läiskäpsoriaasin
* hidradenitis suppurativan
* Crohnin taudin
* haavaisen paksusuolitulehduksen
* ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

Humiran vaikuttava aine adalimumabi on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Humira vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

**Nivelreuma**

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Humiraa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

Humiraa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Humira voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Humiraa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

**Läiskäpsoriaasi**

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

Humiraa käytetään keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen [ihosairaus](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten [rintojen alla](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Humira voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Crohnin tauti**

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Humiraa käytetään

* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
* keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Haavainen paksusuolitulehdus**

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Humiraa käytetään

* aikuisilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon ja
* 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

**Ei-infektioperäinen uveiitti**

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Humiraa käytetään

* aikuisilla ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
* lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Humira toimii vähentäen tätä tulehdusta. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Humiraa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Humiraa

Älä käytä Humiraa:

* jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
* jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
* jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Humiraa.

Allergiset reaktiot

* Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Humiran käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

* Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Humiran käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
* Voit saada infektioita helpommin Humira-hoidon aikana. Tämä riski voi nousta, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  + tuberkuloosi
  + viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  + vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Humiran käytön joksikin ajaksi.

* Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
* Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
* Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Humira-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Humira-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

* On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Humiraa.
  + Koska Humiraa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Humira-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
  + Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
  + Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

* Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
  + Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa Humira voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
  + Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

* Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärillesi, että käytät Humiraa. Lääkärisi voi suositella Humira-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

* Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Humiraa tai jatkaa Humiran käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

* Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Humiran käytön aikana.
  + Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
  + On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
  + Jos käytit Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Humira-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

* Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Humiraa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkäri päättää soveltuuko Humira sinulle.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

* Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

* Erittäin harvoin Humiraa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
  + Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
  + Jos käytät Humiraa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu Humiraa käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
  + Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Humira-hoidon lisäksi.
  + Humira-hoitoa saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanooma-ihosyöpiä.
  + Jos sinulle kehittyy hoidon aikana uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
* Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

* Joskus harvoin Humira-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

* Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Humiran käyttöä.

Muut lääkevalmisteet ja Humira

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Humiraa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi:

* anakinra
* abatasepti.

Humiraa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

* metotreksaatti
* tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
* steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

* Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Humira-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Humira-annoksen jälkeen.
* Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
* Humiraa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
* Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Humira-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Humira-hoitoa.
* Humiraa voidaan käyttää imetysaikana.
* Jos käytät Humiraa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
* On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Humiraa raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Humiralla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Humiran ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

**Humira sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:aa per 80 mg:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Humiraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositellut Humira-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkäri voi määrätä sinulle toisen vahvuista Humiraa, jos tarvitset eri annoksen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nivelreuma** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | 40 mg joka toinen viikko | Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Humiran käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Humiraa voidaan antaa yksinään.  Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Humiran lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Humiraa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läiskäpsoriaasi** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (yksi 80 mg:n injektio) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. | On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |
| 12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. | Jos vasteesi Humira-annostukselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.  On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnin tauti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret sekä aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua.  Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Haavainen paksusuolitulehdus** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg | Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |
| 6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän | Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua.  Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko. | Jatka Humira-hoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ei-infektioperäinen uveiitti** | | |
| **Ikä ja paino** | **Kuinka paljon ja miten usein?** | **Huomioi** |
| Aikuiset | Ensimmäinen annos on 80 mg (yksi 80 mg injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. | Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Humira-hoidon aikana. Humira voidaan antaa myös yksistään. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg | 20 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (20 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |
| Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän | 40 mg joka toinen viikko | Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Humiraa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. |

Antotapa

Humira pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

**Tarkat ohjeet Humiran pistämisestä on luvussa 7. "Humiran pistäminen".**

Jos käytät enemmän Humiraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Humiraa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Humiraa

Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Humira-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Humiran käytön

Päätöksestä lopettaa Humira tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Humiran käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Humira-pistoksen jälkeen.

**Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista**

* vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
* kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
* hengitys- tai nielemisvaikeuksia
* hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

**Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista**

* infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
* heikkouden tai väsymyksen tunnetta
* yskää
* pistelyä
* tunnottomuutta
* kaksoiskuvia
* käsien tai jalkojen heikkoutta
* kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
* verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Humira-hoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
* hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
* päänsärky
* vatsakipu
* pahoinvointi ja oksentelu
* ihottuma
* luusto- ja lihaskipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
* suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
* ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
* korvatulehdukset
* suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
* sukuelininfektiot
* virtsatieinfektiot
* sieni-infektiot
* nivelinfektiot
* hyvänlaatuiset kasvaimet
* ihosyöpä
* allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
* nestehukka
* mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
* ahdistuneisuus
* univaikeudet
* tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
* migreeni
* hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
* näköhäiriöt
* silmätulehdus
* silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
* kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
* sydämentykytys
* korkea verenpaine
* kuumat aallot
* verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
* yskä
* astma
* hengenahdistus
* ruoansulatuskanavan verenvuoto
* ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
* ruokatorven refluksitauti
* Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
* kutina
* kutiava ihottuma
* mustelmanmuodostus
* ihotulehdus (esim. ihottuma)
* kynsien murtuminen
* lisääntynyt hikoilu
* hiusten lähtö
* psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
* lihaskrampit
* verivirtsaisuus
* munuaisvaivat
* rintakipu
* turvotus
* kuume
* verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
* heikentynyt paraneminen.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
* hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
* silmätulehdukset
* bakteerien aiheuttamat tulehdukset
* divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
* syöpä
* imukudossyöpä
* melanooma
* immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
* vaskuliitti (verisuonitulehdus)
* vapina
* neuropatia (hermosairaus)
* aivohalvaus
* kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
* sydämentykytys tai muljahtelu
* sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
* sydänkohtaus
* pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
* hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
* keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
* pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
* haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
* nielemisvaikeudet
* kasvojen turvotus
* sappirakon tulehdus, sappikivet
* maksan rasvoittuminen
* öinen hikoilu
* arpimuodostus
* poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
* systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
* unen katkonaisuus
* impotenssi
* tulehdukset.

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
* vaikea allerginen reaktio ja sokki
* MS-tauti
* hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
* sydänpysähdys
* keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
* suolen puhkeama (reikä suolessa)
* hepatiitti
* B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
* autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
* ihon verisuonitulehdus
* Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
* allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
* erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
* lupuksen kaltainen oireyhtymä
* angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
* likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

**Tuntematon** (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

* hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
* merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
* Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
* maksan vajaatoiminta
* dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
* painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin Humiran haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa.

Näitä ovat esimerkiksi:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

* alhaiset veren valkosoluarvot
* alhaiset veren punasoluarvot
* kohonneet veren rasva-arvot
* kohonneet maksaentsyymiarvot.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

* korkeat veren valkosoluarvot
* alhaiset verihiutalearvot
* kohonneet veren virtsahappoarvot
* poikkeavat veren natriumarvot
* alhaiset veren kalsiumarvot
* alhaiset veren fosfaattiarvot
* korkeat verensokeriarvot
* korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
* autovasta-aineet veressä
* alhainen veren kaliumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

* kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

* alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Humiran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa/kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Humira esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25°C) enintään 14 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun kynä on kerran otettu pois jääkaapista huoneenlämpöön, **on se käytettävä 14 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Humira sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Humira 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä, on steriili liuos, joka sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Humira esitäytetty kynä on kertakäyttöinen harmaavioletti kynä, jossa on Humira-liuosta sisältävä lasinen ruisku. Kynässä on kaksi korkkia, joista toinen on harmaa ja siinä on merkintä ’1’ ja toinen on violetti ja siinä on merkintä ’2’. Kynän kummallakin puolella on ikkuna, josta ruiskun sisältämä Humira-liuos näkyy.

Humira esitäytetyn kynän pakkauksessa on:

* 1 esitäytetty kynä potilaskäyttöön sekä 2 puhdistuslappua (toinen varalla).
* 3 esitäytettyä kynää potilaskäyttöön sekä 4 puhdistuslappua (yksi varalla).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Humiraa voi olla saatavilla injektiopullossa, esitäytetyssä ruiskussa ja esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Valmistaja

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf.: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <https://www.ema.europa.eu>.

**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**

**7. Humiran pistäminen**

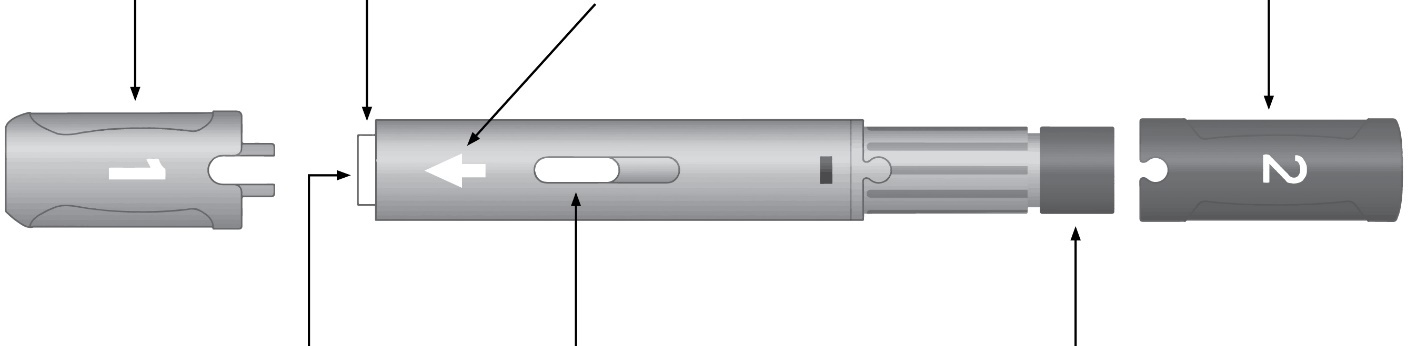
* Seuraavissa ohjeissa kerrotaan kuinka voit antaa itsellesi ihonalaisen Humira-pistoksen esitäytetyllä kynällä. Lue ensin ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
* Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
* Älä yritä pistää itse ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen.
* Kunnon harjoittelun jälkeen voit pistää itse tai pistoksen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

* Käytä kutakin esitäytettyä kynää vain yhteen injektioon.

**Humira esitäytetty kynä**

**Harmaa korkki 1 Valkoinen**

**neulansuojus Valkoinen nuoli Violetti korkki 2**



**Neula Ikkuna Violetti pistosnappi**

**Älä käytä esitäytettyä kynää ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos**

* liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
* viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
* liuos on jäätynyt tai jätetty suoraan auringonvaloon
* esitäytetty kynä on pudonnut tai rikkoutunut.

**Poista korkit vasta juuri ennen pistosta. Pidä Humira poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

|  |  |
| --- | --- |
| **KOHTA 1**  Ota Humira jääkaapista.  Jätä Humira huoneenlämpöön **15–30 minuutiksi** ennen pistämistä.   * **Älä poista** harmaata tai violettia korkkia sillä välin kun annat Humiran lämmetä huoneenlämpöiseksi. * **Älä** lämmitä Humiraa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä. | |
| **KOHTA 2**  **Kynä**  STEP2_grey  **Puhdistuslappu** | Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä**  käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.  Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle   * 1 kertakäyttöinen esitäytetty kynä ja * 1 puhdistuslappu   Pese ja kuivaa kätesi. |
| **KOHTA 3**  **Pistoskohdat**  STEP3_grey  **Pistoskohdat** | Valitse pistoskohta:   * etureisistä tai * vatsalta vähintään 5 cm päästä navasta * vähintään 3 cm päästä edellisestä pistoskohdasta.   Puhdista pistoskohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein.   * **Älä** pistä vaatteiden läpi. * **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä. |
| **KOHTA 4**  STEP4_grey | Pidä esitäytettyä kynää harmaa korkki 1 ylöspäin.  Tarkista liuoksen ulkonäkö ikkunasta.   * On normaalia, että ikkunassa näkyy yksi tai useampia kuplia. * Varmista, että liuos on kirkas ja väritön. * **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia. * **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut tai rikkoutunut. |
| **KOHTA 5**  **Korkki 1**  EU_IFU_STEP5_grey  **Korkki 2** | Vedä harmaa korkki 1 suoraan pois. Heitä korkki pois. **Älä** laita korkkia uudelleen paikoilleen.   * Tarkista, että ruiskun pieni musta neulansuojus on irronnut samalla kuin korkki. * On normaalia, että muutama tippa liuosta tulee ulos neulasta.   Vedä violetti korkki 2 suoraan pois. Heitä korkki pois. **Älä** laita korkkia uudelleen paikoilleen.  Esitäytetty kynä on nyt valmis käytettäväksi.  Käännä esitäytetty kynä niin, että valkoinen nuoli osoittaa kohti pistoskohtaa. |
| **KOHTA 6**  STEP6_grey | Purista ihoa pistoskohdasta toisella kädelläsi niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni, kunnes olet pistänyt lääkkeen.  Osoita valkoinen nuoli kohti pistoskohtaa (reisi tai vatsa).  Aseta valkoinen neulansuojus kohtisuoraan **(90˚)** pistoskohtaa vasten.  Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet kynän ikkunan.  **Älä** paina violettia pistosnappia ennen kuin olet valmis pistämään. |
| **KOHTA 7**  **15 sekuntia** | **Paina** **esitäytettyä kynää tiukasti** pistoskohtaa vasten ennen pistämisen aloittamista. **Jatka painamista**, jotta esitäytetty kynä ei siirry iholta pistämisen aikana.  **Paina** violettia pistosnappia ja laske hitaasti **15**sekuntia.   * Kynästä kuuluu äänekäs **naksahdus** injektion alkaessa. * **Jatka** esitäytetyn kynän **painamista** **tiukasti** pistoskohtaa vasten, kunnes olet pistänyt lääkkeen.   Pistos on valmis, kun keltainen osoitin ikkunassa on pysähtynyt. |
| **KOHTA 8**  STEP8_grey | Kun pistos on valmis, vedä esitäytetty kynä hitaasti pois iholta. Valkoinen neulansuojus peittää neulan kärjen.   * On normaalia, että pistoskohdassa näkyy pieni määrä nestettä.   Jos pistoskohdassa on enemmän kuin muutama tippa liuosta, ota yhteyttä lääkäriisi, hoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.  Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle.   * **Älä** hiero. * Pieni verenvuoto pistoskohdassa on normaalia. |
| **KOHTA 9**  Hävitä käytetty esitäytetty kynä erilliseen keräysastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.   * **Älä** kierrätä tai hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana. * Pidä esitäytetty kynä ja erillinen keräysastia **aina** poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.   Korkit, puhdistuslappu, vanutuppo, harsotaitos ja pakkaus voidaan hävittää talousjätteen mukana. | |