

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Cyltezo-valmisteen 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 metotreksaattilla, ei ole saatu riittävää vastetta
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Cyltezo-valmistetta voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoiton jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Metotreksaattiin yhdistettynä Cyltezo vähentää nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Adalimumabi yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon yli 2-vuotiaille potilaille, kun yhdellä tai useammalla DMARD-

lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Adalimumabia voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Cyltezo on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

Psoriaasi

Cyltezo on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Cyltezo on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille paikallishoito ja valohoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Cyltezo 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

Cyltezo 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

Cyltezo on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon yli 6-vuotiaille lapsipotilaille, 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

Cyltezo 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.

Uveitti

Cyltezo 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.

Pediatrinen uveitti

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

4.2 Annostus ja antotapa

Cyltezo-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Cyltezo-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Cyltezo-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

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

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

Annostus

Nivelreuma

Cyltezo-valmisteen suositusannos aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko injektiona ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Cyltezo-hoidon aikana.

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

Jos vaste Cyltezo-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.

Hoidon keskeyttäminen

Valmisteen käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

Saatavilla olevien tietojen perusteella adalimumabin 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

Cyltezo-valmisteen suositusannos selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko injektiona 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

Aikuispotilaille suositellaan Cyltezo-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 Cyltezo-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Cyltezo-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annostuksen suurentamisen jälkeen, viikoittaisen 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.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Cyltezo-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).

Crohnin tauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Cyltezo-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 Cyltezo-valmistetta 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). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Cyltezo-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 ylläpito-hoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

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 ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Cyltezo-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. Cyltezo-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

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 adalimumabilla on rajallisesti. Cyltezo-hoidon voi aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuositusten mukaisesti kahden viikon kuluttua Cyltezo-hoidon aloituksesta.

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

Erityisryhmät

Lääkkeitä käyttävät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Cyltezo on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna / esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida antaa pediatriksille potilaille, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen:

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

Taulukko 1 Cyltezo-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
10 kg - < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

- Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna / esitäytettynä kynänä.

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

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

Entesiitteihin liittyvä artriitti:

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

Taulukko 2: Cyltezo-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg - < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

- Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna / esitäytettynä kynänä.

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3: Cyltezo-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

- Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitetytynä ruiskuna / esitetytynä kynänä.

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

Jos uusintahoido adalimumabilla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriassa läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

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

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

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

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Cyltezo-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 Cyltezo-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Cyltezo-hoidon aikana.

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

Jos hoito on keskeytettävä, Cyltezo voidaan aloittaa uudelleen tarvittaessa.

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4: Cyltezo-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituseros	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4
< 40 kg	-	-
≥ 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 induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.	40 mg joka toinen viikko

- Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitetytynä ruiskuna / esitetytynä kynänä.

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

- < 40 kg: Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitetytynä ruiskuna / esitetytynä kynänä.
- ≥ 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 adalimumabia alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Uveitti lapsilla

Uveittia sairastavien lapsipotilaiden Cyltezon suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Cyltezo pistetään injektiona ihon alle.

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitin hoidosta adalimumabilla ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Taulukko 5: Cyltezo-annos uveittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

- Ei sovellu. Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitetytynä ruiskuna / esitetytynä kynänä.

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

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

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

Lasten ulseratiivinen koliitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa 4-17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 4 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatriisille potilaille selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Cyltezo pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tarkat käyttöohjeet annetaan pakkausselosteessa. Potilaille, jotka tarvitsevat täyttä 40 mg:n annosta pienemmän annoksen, ei ole saatavana lasten annosmuotoa.

Saatavana on 40 mg:n esitäytetty ruisku / 40 mg:n esitäytetty kynä potilaille, jotka tarvitsevat täyden 40 mg:n annoksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys 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 Cyltezo-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Cyltezo-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 alueilla, joilla on suuri tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioosi tai blastomykoosi) riski, Cyltezo-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Cyltezo-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 Cyltezo-valmisteen antaminen on keskeytettävä välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Cyltezo-valmisteen 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, jotka johtuvat bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieni-infektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektioista, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu adalimumabia käyttävillä potilailla.

Muita vakavia infektioita, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, ovat pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Tuberkuloosi

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

Ennen Cyltezo-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen ("latentin") tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastaneen 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 merkittävä potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

Alla kuvatuissa tilanteissa Cyltezo-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 Cyltezo-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Cyltezo-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.

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia tuberkuloosin profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi adalimumabihoitoa aikana.

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

Muut opportunistiset infektiot

Adalimumabia 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 Cyltezo-valmisteen 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 adalimumabihoidon, aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Cyltezo-hoidon aloittamista. Jos potilas osoittautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

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

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-taudin ja optikusneuriitin) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén syndrooman) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Cyltezo-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Cyltezo-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 uveitti, on ennen Cyltezo-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

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

Yliherkkyys kuivalle luonnonkumille/lateksille

Ruiskun korkin sisäosa (neulansuojus) sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita lateksiyliherkille potilaille.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai adalimumabihoitoa, 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 adalimumabihoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Cyltezo-valmisteeseen yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Cyltezo-valmisteella (ks. kohta 4.8).

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

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Cyltezo-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).

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkohtaumatautipotilaita 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 adalimumabihoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Cyltezo-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Cyltezo-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 pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

Lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa, että potilas saa mahdollisuuksien mukaan kaikki voimassaolevien rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen adalimumabihoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Cyltezo-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 adalimumabia saaneilla potilailla on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Cyltezo-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Cyltezo-valmisteen käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Cyltezo-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF α -salpaajan antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α -salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittavaikutusten luonteen vuoksi samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

Leikkaus

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

Ohutsuolitukos

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

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Cyltezo-valmisteiden ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF α -salpaajan antaminen).

Cyltezo-valmisteiden ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF α -salpaajan antaminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Cyltezo-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Cyltezo-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 lopputuloksien (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 TNF α :aa, sen antaminen raskauden aikana 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 Cyltezo-valmisteelle *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta Cyltezo-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. Imetettävään vastasyntyneeseen / vauvaan kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa. Näin ollen Cyltezo-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Adalimumabia 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. Näissä tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai adalimumabia ja 3 801 potilasta sai lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia 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.

Adalimumabihoiton yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten adalimumabi, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää.

Adalimumabin 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-solulyymfoomaa).

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

Alla olevassa taulukossa 6 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); 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. <i>Coccidioides</i> -infektiot, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhkokasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾
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	Sarkoidoosi ¹⁾ , vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia ¹⁾
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, hermojuurien kompressio
	Melko harvinaiset	Aivohalvaus ¹⁾ , 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	Sydänkohtaus ¹⁾ , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinaiset	Sydämenpysähdys
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, kuumat aallot, hematoomat
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitielli keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä

	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot,
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaanlukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Steven-Johnson oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajakälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾
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 oireyhtymä ¹⁾
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, kuume ¹⁾
	Melko harvinaiset	Inflammaatio

Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
Vammat ja myrkytykset	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

1) mukaan lukien spontaaniraportit

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili adalimumabia viikoittain saaneilla HS-potilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Uveiitti

Turvallisuusprofiili adalimumabia joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen adalimumabin 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 adalimumabia 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 adalimumabia saaneilla 1,51 tapausta ja lumelääkettä tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat adalimumabilääkitystä infektion parannuttua.

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

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioosia, 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 adalimumabitutkimuksissa 249:llä pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 77:llä pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Lasten uveiittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 60:llä lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus

oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteettejä.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten adalimumabitutkimuksiin 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:lla adalimumabihoitoa 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 adalimumabiryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa 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 ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa 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 adalimumabihoitoa 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 ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien 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 adalimumabia 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 adalimumabia 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 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4-104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista ≥ 3 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruiseksi esiintyi 3,7 %:lla adalimumabihoitoa 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 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle $\geq 3 \times$ ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista

useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–< 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 0,9 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa lapsipotilailla, jotka saivat adalimumabia painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 1,8 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa adalimumabitutkimuksissa (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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa 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 infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimoon 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

Cyltezo on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Adalimumabia 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 paksusuoleessa, mukaan lukien TNF α :n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuissa potilaissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Adalimumabin 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 kohtalaisen aktiivista tai hyvin 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. Adalimumabia tai lumelääkettä annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

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

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiaasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin 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 lumelääkettä viikoittain injektiona 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg adalimumabia viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg adalimumabia ja vuoroviikoin lumelääkettä. Ensimmäisen 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa 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 adalimumabia tai lumelääkettä 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 adalimumabi 40 mg joka toinen viikko / metotreksaatti -yhdistelmähoitoa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko -monoterapiaa sekä metotreksaattimonoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä niveltautioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia 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 lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Niiden adalimumabia saaneiden potilaiden, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- ja 70 -vasteet, prosentuaaliset osuudet potilaista olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: ACR-vasteet lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Nivelreumatutkimus I ^{a**}		Nivelreumatutkimus II ^{a**}		Nivelreumatutkimus III ^{a**}	
	Lumelääke/ MTX ^c n = 60	Adalimuma bi ^b / MTX ^c n = 63	Lumelääke n = 110	Adalimuma bi ^b n = 113	Lumelääke/ MTX ^c n = 200	Adalimuma bi ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20 6 kk kuluttua 12 kk kuluttua	13,3 % NA	65,1 % NA	19,1 % NA	46,0 % NA	29,5 % 24,0 %	63,3 % 58,9 %
ACR 50 6 kk kuluttua 12 kk kuluttua	6,7 % NA	52,4 % NA	8,2 % NA	22,1 % NA	9,5 % 9,5 %	39,1 % 41,5 %
ACR 70 6 kk kuluttua 12 kk kuluttua	3,3 % NA	23,8 % NA	1,8 % NA	12,4 % NA	2,5 % 4,5 %	20,8 % 23,2 %

^a Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

^{**} p < 0,01, adalimumabi vs. lumelääke

Nivelreumatutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien 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 tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson 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 adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg adalimumabiannosten 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 adalimumabiannosten 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 adalimumabia ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I-IV adalimumabia 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, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V (% potilaista)

Vaste	MTX n = 257	Adalimumabi n = 274	Adalimumabi /MTX n = 268	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
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 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

^b p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

^c p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä)

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. Niistä 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten 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 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9 %:lla saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä adalimumabi (p < 0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p = 0,447). Niistä 342:sta potilaasta, jotka oli alunperin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa adalimumabia 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. Adalimumabi/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 9).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyi 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (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 adalimumabilla (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

	Lumelääke /MTX ^a	Adalimumabi/ MTX 40 mg joka toinen viikko	Lumelääke/MTX- Adalimumabi/ MTX (95 % luottamusväli ^b)	p-arvo
TSS	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
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 adalimumabin välillä.

^c perustuu ranking-analysiin

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

Taulukko 10: Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

	MTX n = 257 (95 % luottamusväli)	Adalimumabi n = 274 (95 % luottamusväli)	Adalimumabi/M TX n = 268 (95 % luottamusväli)	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
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 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

^b p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

^c p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

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

Avoimessa nivelreuman jatkotutkimuksessa V keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, adalimumabimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen 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 adalimumabiannokset/-annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen

mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset adalimumabin 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, II, III).

Nivelreumatutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa vielä avoimen tutkimuksen viikolla 520 (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 ($p < 0,001$) adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän adalimumabihoitoon 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.

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

Adalimumabin 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

Adalimumabin 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 ($\leq 0,2$ mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m² adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: Potilaiden jakauma ajan 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 Pediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa ACR Pediatric -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 12: Idiopaattinen juveniili polyartriitti -tutkimuksen PedACR 30 –vasteprosentit

Ryhmä	Metotreksaatti		Ei metotreksaattia	
Vaihe				
Avoim aloitusvaihe, 16 viikkoa				
PedACR 30 -vaste (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Tehotulokset				
Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa	Adalimumabi/MTX (N = 38)	Lumelääke/MTX (N = 37)	Adalimumabi (N = 30)	Lume- lääke (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 Pediatric 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia 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 harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoiton aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Cyltezo-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

Adalimumabin 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 24 mg/m² (enintään 20 mg) kerta-annoksen adalimumabia 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 Pediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Pediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 potilasta (6-17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg / ihon pinta-alan m² (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkui

kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta).

Adalimumabiryhmässä saavutettiin keskimäärin -62,6 %:n (mediaani -88,9 %) muutos ja lumelääkeryhmässä -11,6 % (mediaani -50,0 %) muutos. Aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla niistä 31:stä (84 %) adalimumabiryhmän potilaasta, jotka jatkoivat tutkimuksessa. Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 –vaste ja Pediatric ACR 70 –vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 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 adalimumabia 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 %), siirtyvät avoimelle adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko hoidolle. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

Suuremmassa selkärankareumatutkimuksessa I, johon osallistui 315 potilasta, adalimumabia saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin merkitsevää paranemista lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 13).

Taulukko 13: Tehokkuusvaste lumelääkekontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa, (selkärankareumatutkimus I) Merkkien ja oireiden väheneminen

Vaste	Lumelääke N = 107	Adalimumabi N = 208
ASAS ^a 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 %***
BASDAI ^b 50		
Viikko 2	4 %	20 %***
Viikko 12	16 %	45 %***
Viikko 24	15 %	42 %***

***, ** Tilastollisesti merkitsevä $p < 0,001$; $< 0,01$ kaikissa adalimumabi/lumelääkevertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli merkitsevästi paremmat vasteet viikon 12 kohdalla, ja ne säilyivät viikolle 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabin 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 adalimumabihoitoa aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

Tutkimuksessa nr-axSpA I adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin 185 potilaalla satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa, johon osallistuneilla potilailla oli aktiivinen, röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo adalimumabiryhmässä 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. Kaksoissokkovaikkeen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabihoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi

verrattuna lumeryhmään (taulukko 14).

Taulukko 14: Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

Kaksoissokkovihe Vaste viikolla 12	Lumelääke N = 94	Adalimumabi N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS PR (osittainen vaste)	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS ID (inaktiivinen tauti)	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliaaliset nivelet ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI selkäranka ^{d,j}	-0,2	-1,8**

a. Assessments of SpondyloArthritis international Society

b. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

c. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

d. keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden

e. n = 91 lumelääke ja n = 87 adalimumabi

f. herkkä CRP-määritys (mg/l)

g. n = 73 lumelääke ja n = 70 adalimumabi

h. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

i. n = 84 lumelääke ja adalimumabi

j. n = 82 lumelääke ja n = 85 adalimumabi

***, **, *: tilastollisesti merkitsevä, p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05. Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

Avoimessa jatkotutkimuksessa adalimumabihoitoa 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

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi 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. Terveysteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranema säilyi avoimen jatkotutkimuksen ajan viikolle 156.

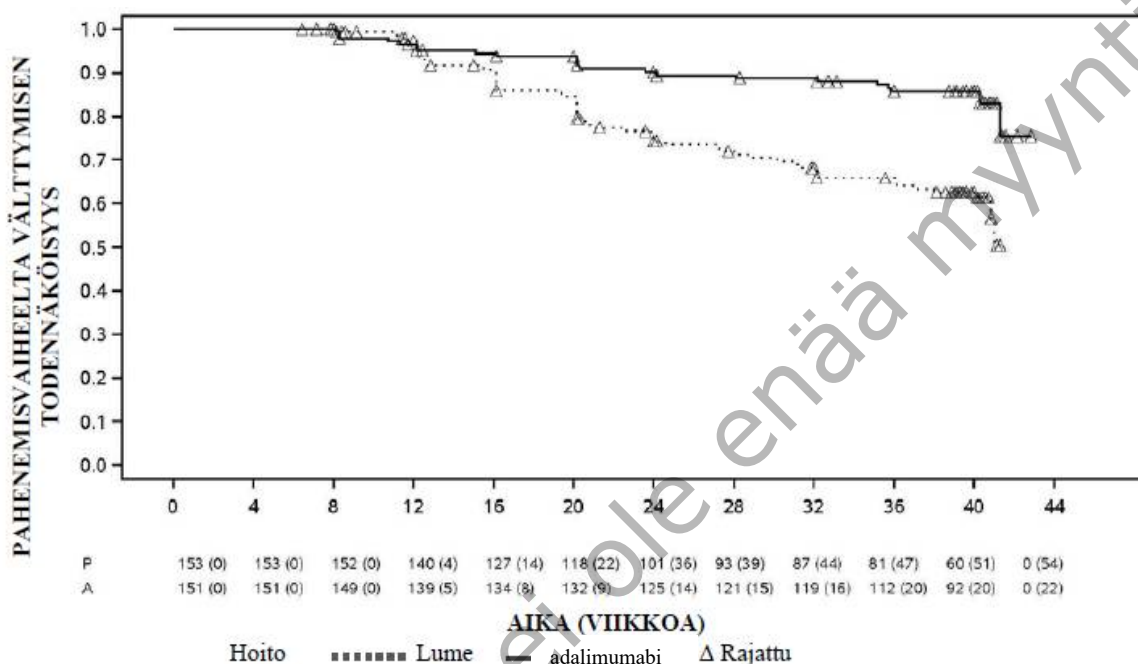
Tutkimus nr-axSpA II

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 adalimumabi 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 adalimumabihoitoa (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 adalimumabia (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 $\geq 2,1$ kahdella peräkkäisellä käynnillä, joiden välillä kului neljä viikkoa. Potilaita, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, oli adalimumabiryhmässä 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



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

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumabivarahoittoa 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 useammin potilailla, jotka saivat jatkuvaa adalimumabihoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrättyillä potilailla (taulukko 15).

Taulukko 15: Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa

Kaksoissokkoutettu Vaste viikolla 68	Lume N = 153	Adalimumabi N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a , osittainen remissio	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c , inaktiivinen tauti	33,3 %	57,2 %***
Osittainen pahenemisvaihe ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

^b Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS $\geq$ 1,3 mutta < 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä.

, ** Tilastollisesti merkitsevä p-arvojen ollessa < 0,001 () ja < 0,01 (**). Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

Nivelpsoriaasi

Adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa lumekontrolloidussa 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 adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko.

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

Taulukko 16: ACR-vaste lumelääkekontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa (% potilaista)

Vaste	Nivelpsoriaasitutkimus I		Nivelpsoriaasitutkimus II	
	Lumelääke N = 162	Adalimumabi N = 151	Lumelääke N = 49	Adalimumabi 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 adalimumabi/lumelääke-vertailuissa

* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/lumelääke-vertailuissa

N/A ei käytettyissä

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 kuvannettiin lähtötilanteessa viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko adalimumabia tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa

käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

Adalimumabihoito hidasti perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo $\pm$ keskihajonta) oli $0,8 \pm 2,5$ viikolla 24, kun taas adalimumabiryhmässä se oli $0,0 \pm 1,9$ viikolla 48 ($p < 0,001$).

Taudin radiologinen eteneminen pysähtyi hoitoviikkoon 144 asti 84 prosentilla niistä adalimumabihoitoa saaneista potilaista, joiden tauti ei ollut radiologisesti edennyt lähtötilanteen ja viikon 48 välillä ($n = 102$). Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevässä määrin, 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

Adalimumabin 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. Adalimumabin 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 adalimumabihoitoa (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 adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen $\geq$ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alunperin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia 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) adalimumabin 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 adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin $\geq$ 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 adalimumabia 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 17 ja 18).

Taulukko 17: Psoriaasitutkimus I (REVEAL) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumelääke N = 398 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	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, adalimumabi vs. lumelääke

Taulukko 18: Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumelääke N = 53 n (%)	Metotreksaatti N = 110 n (%)	Adalimumabi (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 adalimumabi vs. lumelääke

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. lumelääke

^d p < 0,05 adalimumabi 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). Adalimumabihoitoa 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 adalimumabihoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi adalimumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 hoitoviikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla lääkärin yleisarvio oli 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 lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoidon 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) uusintahoitajakson 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 merkittävästi 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 adalimumabi- 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 lumehoidon tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), saavutti lääkärin yleisarvioksi ”puhdas” tai ”melkein puhdas” käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoidon (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa 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 19). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriaisteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoitosta.

Taulukko 19: Psoriaasitutkimus IV - Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	Viikko 16 lumekontrolloitu		Viikko 26 lumekontrolloitu		Viikko 52 avoin jakso
	lumelääke	adalimumabi 40 mg joka 2. Viikko	lumelääke	adalimumabi 40 mg joka 2. Viikko	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko
	N = 108	N = 109	N = 108	N = 109	N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/melkein puhdas ja parannus ≥ 2 luokkaa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos kaikissa sormenkynsissä NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumabi vs. lumelääke					

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkittävästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Adalimumabin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatrialla 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, sukelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalo hoito tai valo hoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

Potilaat saivat adalimumabia 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 adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabia 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

Taulukko 20: Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

	MTX ^a	Adalimumabi (0,8 mg/kg joka 2. viikko)
	N = 37	N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksaatti

^b p = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

^c p = 0,083, adalimumabi 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 luokkaa). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoidona 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 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa ja 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 adalimumabia (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 adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat hoitojaksolla B 40 mg adalimumabia kerran viikossa.

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai adalimumabia (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 adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 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 adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa. Keskimääräinen altistus aika kaikissa adalimumabia

saaneiden ryhmissä oli 762 vuorokautta. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptista ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden 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 adalimumabia saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkittävästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 21). Adalimumabia saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

Taulukko 21: Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumelääke	40 mg adalimumabia kerran viikossa	Lumelääke	40 mg adalimumabia 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 vähenemä ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumabi vs. lumelääke

^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.

Adalimumabihoito (40 mg kerran viikossa) pienensi merkitsevästi absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen riskiä. Lumeryhmässä adalimumabiryhmään 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 adalimumabihoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli adalimumabihoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 22).

Taulukko 22: Osuus potilaista^a, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen^b 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikoittaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

	Lumelääke (hoidon keskeyttäminen) N = 73	40 mg adalimumabia joka toinen viikko N = 70	40 mg adalimumabia 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 adalimumabihoitolle (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 adalimumabihoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pitempiäaikaisessa viikoittaisessa adalimumabi 40 mg -hoidossa 96 viikon aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. 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

Adalimumabin 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). Aminosalisylaalit, 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 adalimumabia viikolla 0 ja 80 mg adalimumabia viikolla 2, 80 mg adalimumabia viikolla 0 ja 40 mg adalimumabia viikolla 2, tai 40 mg adalimumabia viikolla 0 ja 20 mg adalimumabia viikolla 2. Crohn-tutkimukseen II otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg adalimumabia viikolla 0 ja 80 mg adalimumabia 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 adalimumabia viikolla 0 ja 40 mg adalimumabia viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 40 mg adalimumabia 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 23.

Taulukko 23: 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	Adali- mumabi 80/40 mg N = 75	Adali- mumabi 160/80 mg N = 76	Lumelääke N = 166	Adali- mumabi 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 adalimumabin ja lumelääkkeen osuukien 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 adalimumabia, 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-antagonistihoidoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 24. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

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

Taulukko 24: Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)

	Lumelääke	40 mg adalimumabia joka toinen viikko	40 mg adalimumabia 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 päivää ^a	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 päivää ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista

** p < 0,02 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43 % adalimumabia ylläpitohoitona saaneista ja 30 % lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavutti hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpito hoidon 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-tutkimuksessa I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyi kliinisessä 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 adalimumabia 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.

Crohnin tauti lapsilla

Adalimumabihoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpito-hoidon 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 siedettävyyssongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanotto-perusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 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 25).

Taulukko 25: 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 26 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 pistettä lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoito lopettamisprosentit esitetään taulukossa 27.

Taulukko 26: 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 27: Tutkimus lasten Crohnin taudista. Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko N = 33	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko N = 38	p-arvo¹
Lopetti kortikosteroidit			
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit²			
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio³			
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 suurenvat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevässä määrin 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

Toistuvien adalimumabiannosten 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 adalimumabia viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 80 mg viikon 2 kohdalla tai 80 mg adalimumabia 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 adalimumabia 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.

Kliinisen remission saavuttaminen viikon 8 kohdalla oli tilastollisesti merkitsevästi yleisempää alussa 160/80 mg adalimumabia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (adalimumabi 18 % vs. lumelääke 9 %, $p = 0,031$) että UC-II-tutkimuksessa (adalimumabi 17 % vs. lumelääke 9 %, $p = 0,019$). UC-II-tutkimuksessa niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiassa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 28 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 28: Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa (Prosenttia potilaista)

	Lumelääke	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko
Viikko 52	N = 246	N = 248
Kliininen vaste	18 %	30 %*
Kliininen remissio	9 %	17 %*
Limakalvon paraneminen	15 %	25 %*
Remissiassa 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 olla 0 tai 1.

* $p < 0,05$, adalimumabi vs. lumelääke, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

** $p < 0,001$, adalimumabi vs. lumelääke, 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 remissiassa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiassa ≥ 90 vuorokautta.

Aiempi infliksimabilla toteutettu TNF-antagonistihoido oli epäonnistunut noin 40 prosentilla UC-II-tutkimuksen potilaista. Näillä potilailla adalimumabin teho oli heikompi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF-antagonistihoido. Potilaista, joiden aiempi TNF-antagonistihoido oli epäonnistunut, viikon 52 kohdalla remission saavutti 3 % lumehoido saaneista ja 10 % adalimumabihoido 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 remissiassa osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan.

Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabitutkimushaarassa 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, adalimumabihoido saaneista 0,18 ja lumehoido saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi

sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

Elämänlaatu

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

Uveiitti

Adalimumabin 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 isoitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (perorallinen 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 (perorallinen 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 vastemuuttaja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 29). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lumelääke (ks. kuva 2).

Taulukko 29: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)	HR ^a	95 % lv, HR ^a	p-arvo ^b
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa						
Esisijainen analyysi (ITT)						
Lumelääke	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						
Esisijainen analyysi (ITT)						
Lumelääke	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabi	115	45 (39,1)	EA ^c	0,57	0,39-0,84	0,004

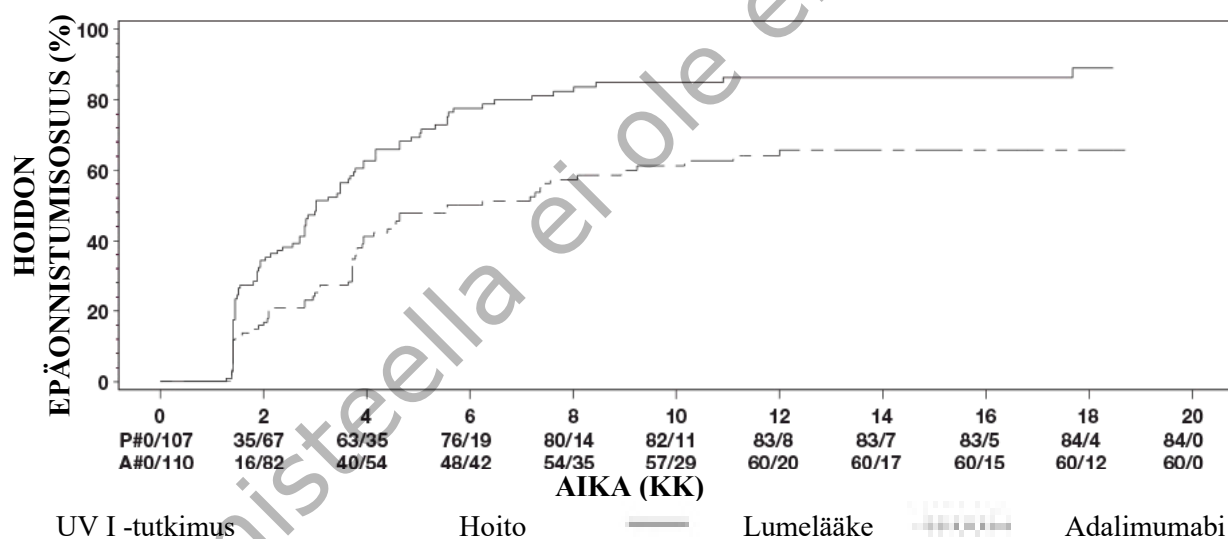
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalla.

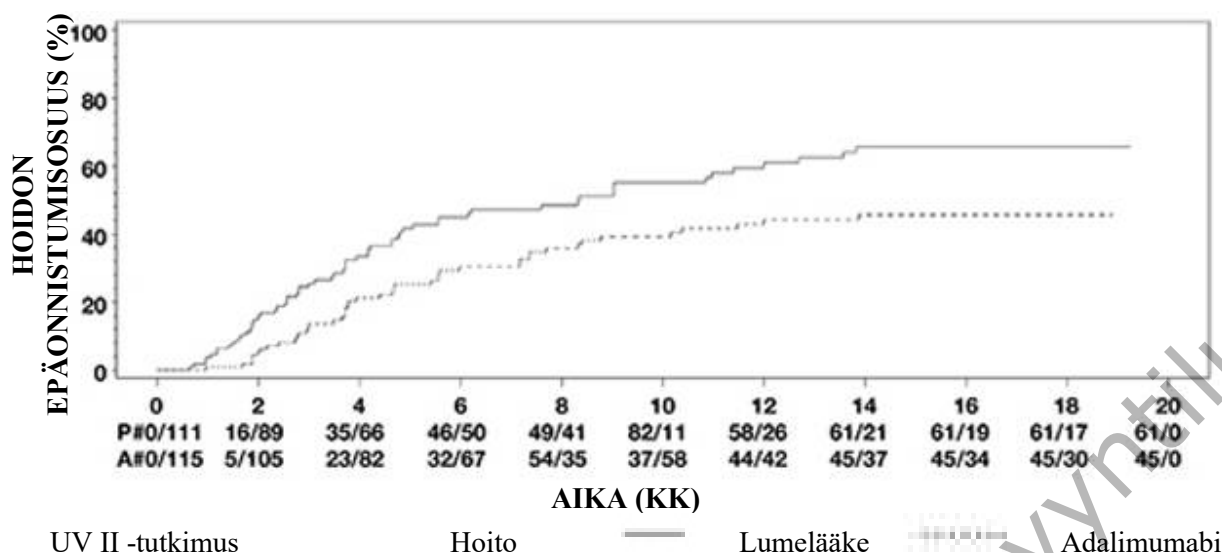
^a Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

^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)





Huom. P# = Lumelääke (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = adalimumabi (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä).

UV I-tutkimu ksessa 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 417 tutkittavaa. Heistä 46 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. diabeettisen retinopatian komplikaatioiden, kaihi-leikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 371 tutkittavasta 276 arviointikelpoista tutkittavaa sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 222 tutkittavan (80,4 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä $\leq 0,5+$, lasiaissamentumien aste $\leq 0,5+$) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli $\leq 7,5$ mg/vrk. 184 tutkittavalla (66,7 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut < 5 kirjaimen verran) 88,4 %:ssa silmistä viikolla 78. Tutkimuksen ennen viikkoa 78 keskeyttäneistä tutkittavista 11 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 5 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

Elämänlaatu

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

Uveiitti lapsilla

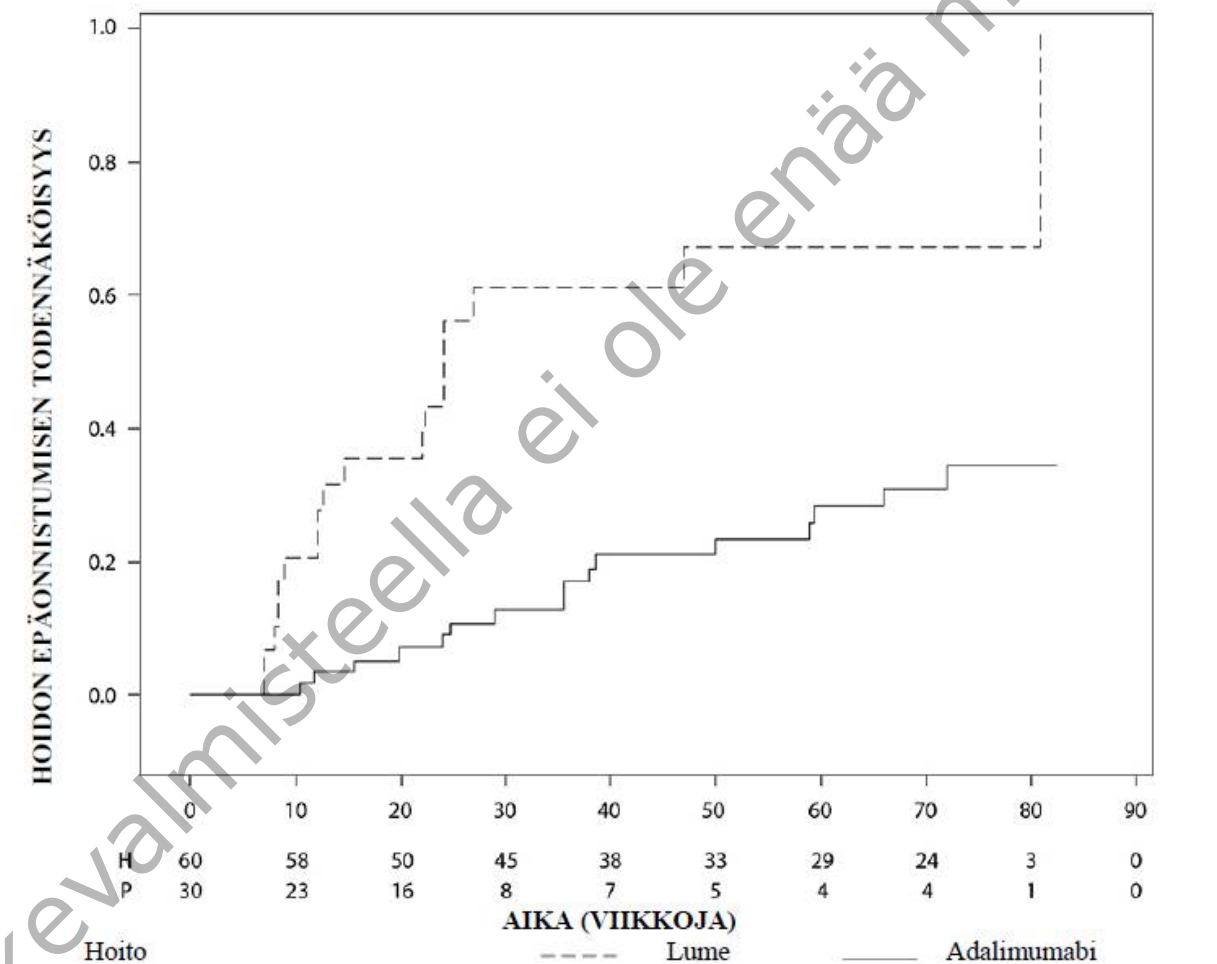
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 $2 \leq$ - < 18-vuotiaasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 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 kuluva 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



Huom: P = Lume (Riskille alttiiden määrä); H = ADALIMUMABI (Riskille alttiiden määrä).

Immunogeenisuus

Adalimumabihoidon aikana saattaa kehittyä anti-adalimumabivasta-aineita. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset adalimumabin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa ulseratiivisessa koliitissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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 (V_{ss}) 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 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 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 adalimumabiannos 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 adalimumabia 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 adalimumabia 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 adalimumabia 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 joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko painosta riippuen) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko painosta riippuen). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 4 oli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja $10,6 \pm 6,1$ µg/ml, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

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

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos adalimumabia 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 adalimumabia 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.

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).

Altistus-vastesuhde pediatriassa 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 PedACR 50 -vasteen maksimivaikutuksesta (EC50) oli 3 µg/ml (95 % luottamusväli 1-6 µg/ml).

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriassa potilailla, joilla oli vaikea kroonien 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

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annosten aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien ei-kliinisten 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 standardiarviointoja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyräjän TNF:n kanssa, ja koska jyräjissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Etikkahappo, väkevä
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, 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 / esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi). Männän tulppa on butyylikumia ja neulassa on korkki, jonka ulkoinen osa on muovia ja sisäosa elastomeeria, joka sisältää lateksia.

Pakkaukset:

- 1 esitäytetty ruisku (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 2 puhdistuslappua.
- 2 esitäytettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 2 puhdistuslappua.
- 4 esitäytettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 4 puhdistuslappua.
- 6 esitäytettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 6 puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttökynässä (sisältäen esitäytetyn ruiskun) potilaan käyttöön. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, männän tulppa on butyylikumia ja neulassa olevan korkin ulkoinen osa on muovia ja sisäosa elastomeeria, joka sisältää lateksia.

Pakkaukset:

- 1 esitäytetty kynä (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 2 puhdistuslappua.
- 2 esitäytettyä kynää (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 2 puhdistuslappua.
- 4 esitäytettyä kynää (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 4 puhdistuslappua.
- 6 esitäytettyä kynää (0,8 ml steriiliä liuosta) läpipainopakkauksessa ja 6 puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1240/001

EU/1/17/1240/002

EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10 marraskuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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 (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
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 lääkevalmiste osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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

Ennen kuin Cyltezo-valmiste tuodaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja kaikki muut koulutusohjelmaan liittyvät seikat.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Cyltezo-valmistetta on myynnissä, kaikki Cyltezo-valmistetta potilaille mahdollisesti määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat seuraavan koulutuspaketin:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Lääkärin koulutusmateriaali sisältää seuraavat:

- valmisteyhtenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun **oppaan** on sisällettävä seuraavat keskeiset osat:

- Oleelliset tiedot seuraavista turvallisuusriskeistä, joihin voidaan pyrkiä vaikuttamaan ylimääräisillä riskien minimointitoimenpiteillä: vakavat infektiot, sepsis, tuberkuloosi ja opportunistiset infektiot; sydämen vajaatoiminta; demyelinaatiosairaudet; syövät (oleellisia tietoja voivat olla esim. haittavaikutuksen vakavuusaste, vaikeusaste, esiintymistiheys, alkamisaika, paranevuus).

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset osat:

- Potilasta eri tilanteissa (myös ensiapua vaativissa tilanteissa) hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu varoitus siitä, että potilas käyttää Cyltezo-valmistetta.
- Tieto siitä, että Cyltezo-hoito voi lisätä seuraavien sairauksien potentiaalisia riskejä: vakavat infektiot, sepsis, tuberkuloosi ja opportunistiset infektiot; sydämen vajaatoiminta; demyelinaatiosairaudet, syövät.
- Kuhunkin turvallisuusrisktiin liittyvät tunnusmerkit ja oireet ja tiedot siitä, milloin pitää hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolle
- Valmisteen määrääjän yhteystiedot.

Potilaan tietopakettin on sisällettävä seuraava:

Pakkausseloste

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku
2 puhdistuslappua
2 esitäytettyä ruiskua
2 puhdistuslappua
4 esitäytettyä ruiskua
4 puhdistuslappua
6 esitäytettyä ruiskua
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle
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 (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkiä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1240/001 1 esitäytetty ruisku

EU/1/17/1240/002 2 esitäytettyä ruiskua

EU/1/17/1240/003 4 esitäytettyä ruiskua

EU/1/17/1240/004 6 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cyltezo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytysohjeet pakkausselosteesta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Cyltezo 40 mg injektioneste
adalimumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
2 puhdistuslappua
2 esitäytettyä kynää
2 puhdistuslappua
4 esitäytettyä kynää
4 puhdistuslappua
6 esitäytettyä kynää
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle
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 (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkiä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1240/005 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1240/006 2 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1240/007 4 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1240/008 6 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cyltezo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytysohjeet pakkausselosteesta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Cyltezo 40 mg injektio
adalimumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku Adalimumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Cyltezo-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana.
- 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 pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Cyltezo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cyltezo-valmistetta
3. Miten Cyltezo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cyltezo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Cyltezo on ja mihin sitä käytetään

Cyltezo sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Tämä lääke vaikuttaa elimistösi immuuni(puolustus)järjestelmään.

Cyltezo on tarkoitettu seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- hidradenitis suppurativa
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus ja
- ei-infektioperäinen uveiitti.

Cyltezo-valmisteen vaikuttava aine, adalimumabi, on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka kiinnittyvät tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohde on tuumorinekroositekijä (TNF α) -niminen proteiini. TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on yllä mainittuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Cyltezo vähentää tulehdusprosessia näissä sairauksissa.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Cyltezo-valmistetta.

Cyltezo-valmistetta voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Cyltezo voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Cyltezo-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi arvioi, että metotreksaatti on epätarkoituksenmukainen, Cyltezo-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat ensimmäisen kerran lapsuudessa.

Cyltezo-valmistetta käytetään 2-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaat saavat Cyltezo-valmistetta moninivelisen lastenreumansa tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksensa hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Cyltezo voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihon tulehdussairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen 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.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Cyltezo-valmistetta käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla

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. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Cyltezo-valmistetta käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Cyltezo voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Adalimumabia käytetään aikuisilla ja 6-17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Cyltezo toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Cyltezo-valmistetta käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus saattaa aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cyltezo-valmistetta

Älä käytä Cyltezo-valmistetta

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (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 Cyltezo-valmistetta.

Allerginen reaktio

- Jos sinulla on allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Cyltezo-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektio

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Cyltezo-valmisteen käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Cyltezo saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio, muut opportunistiset infektiot (epätavallisia infektioita, jotka liittyvät heikentyneeseen immuunijärjestelmään) ja verenmyrkytys (sepsis). Harvinaisissa tapauksissa nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Cyltezo-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Cyltezo-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustaminen / toistuva infektio

- Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioosia tai blastomykoosia, esiintyy.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

B-hepatiittivirus

- 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. Cyltezo saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Cyltezo-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Cyltezo-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi käyttäväsi Cyltezo-valmistetta, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Cyltezo-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojasi ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti) lääkärisi päättää, sopiiko Cyltezo-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.

Rokote

- Tiettyt rokotteet sisältävät tauteja aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä, mutta eläviä muotoja eikä niitä saa antaa Cyltezo-valmisteen käytön aikana, sillä ne saattavat aiheuttaa infektiota. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki rokotussuosittelun mukaiset ikäisilleen tarkoitetut rokotukset ennen Cyltezo-hoidon aloittamista. Jos käytät Cyltezo-valmistetta raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Cyltezo-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Cyltezo-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Cyltezo-valmistetta, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänyaiva. Mikäli huomaat uusia sydänyaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi päättää soveltuuko Cyltezo sinulle.

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat infektiota ja auttavat pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Cyltezo-valmistetta, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriini- tai merkaptopuriini-lääkkeillä. Kerro lääkärillesi, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla

tai merkaptopuriinilla Cyltezo-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana uusia ihovaurioalueita tai aiempien jälkien tai ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

- Joskus harvoin Cyltezo-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, huolehdiathan ennen Cyltezo-valmisteen käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajan tasalla.
- Älä anna Cyltezo-valmistetta moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitetyttä ruiskua, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Cyltezo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Cyltezo-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai injektioina annettavat kultalääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Cyltezo-valmistetta sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden vaikuttava aine on anakinra tai abatasepti kohonneen vakavan infektioriskin takia. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Cyltezo-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Cyltezo-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Cyltezo-valmistetta saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Cyltezoa voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Cyltezoa raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Cyltezo-valmistetta raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cyltezo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai koneiden käyttökyykyyn. Cyltezo-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä (vertigo), ja näköhäiriöitä.

Ruiskun neulansuojus sisältää lateksia

Ruiskun korkin sisäosa (neulansuojus) sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksiyliherkille potilaille.

Cyltezo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Cyltezo-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Cyltezo-valmisteen käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Cyltezo-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Cyltezo-valmisteen lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Cyltezo-valmistetta viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelinen lastenreuma

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Cyltezo-valmisteen käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annostusta kerran viikossa tai 80 mg annostusta joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittu Cyltezo-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista

löytyy tarvittava vaihtoehto.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen annostus on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Cyltezo-aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) viikolla 0 ja 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) viikolla 2, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Cyltezo-valmisteen käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveiitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Cyltezo-valmisteen kanssa. Cyltezo voidaan antaa myös yksinään.

Ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Tavanomainen Cyltezo-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkärisi voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa ja antoreitti

Cyltezo pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Cyltezo-valmisteen pistämiseen on annettu kohdassa 7, ”Käyttöohjeet”

Jos käytät enemmän Cyltezo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Cyltezo-valmistetta vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai

apteekkihenkilökuntaan ja selitä, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Cyltezo-valmistetta

Jos unohdat annoksen, pistä seuraava Cyltezo-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Cyltezo-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Cyltezo tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Cyltezo-injektion jälkeisten 4 kuukauden aikana tai myöhemmin.

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, 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, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, 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.

Yllä kuvatut oireet voivat olla adalimumabin käytön yhteydessä esiintyneiden alla mainittujen 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
- sieninfektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaukset (verihyytymän muodostama kiinteä turvotus)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksaus
- 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 (nesteen kertyminen elimistöön aiheuttaen ko. kudoksen turpoamisen)
- 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
- mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja
- melanooma (eräs ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sairaus, joka tunnetaan yleisimmin sarkoidoosi-nimellä)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- 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 (rasvan kertyminen maksan soluihin, rasvamaksa)
- 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. näköhermon tulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama
- 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 saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).

Jotkin adalimumabin 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
- veren alhainen 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](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Cyltezo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa/kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitäytetty Cyltezo-ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 14 päivää – huolehdi, että se on suojattu 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.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cyltezo sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cyltezo 40 mg injektioneste (injektio) esitäytetyssä ruiskussa on steriili 0,8 ml kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia.

Cyltezo esitäytetty ruisku on valmistettu lasista. Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua potilaskäyttöön sekä vastaavasti 2, 2, 4 tai 6 puhdistuslappua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Cyltezoa voi olla saatavilla esitäytetyissä ruiskuissa ja/tai esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

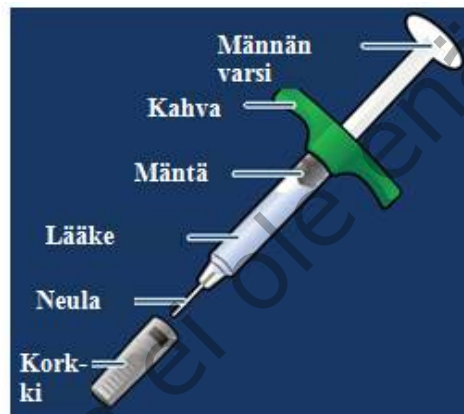
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

7. Käyttöohjeet

- Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, miten pistät itse ihonalaisen Cyltezo-injektion esitäytettyä ruiskua käyttäen. Lue ensin kaikki ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
- Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
- **ÄLÄ** yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistella ja antaa pistoksen.
- Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
- Käytä kutakin esitäytettyä ruiskua vain yhteen pistokseen.
- Ei lasten ulottuville.

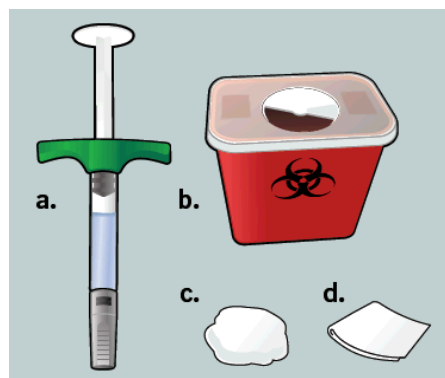
Cyltezo esitäytetty ruisku.

Esitäytetty Cyltezo-ruisku on kertakäyttöinen ruisku, jolla voidaan antaa ennalta asetettu annos lääkettä.



- Irrota korkki vasta **JUURI ENNEN** pistämistä (vaihe 6).

1) Kokoa tarvikkeet

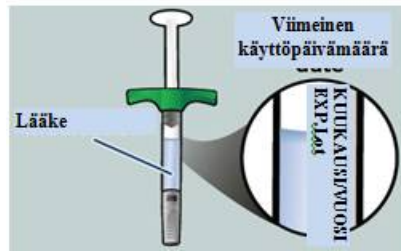


Kokoa tarvikkeet **puhtaalle, tasaiselle alustalle:**

- yksi esitäytetty Cyltezo-ruisku, joka on otettu jääkaapista. Anna lääkkeen lämmetä **30 minuutin ajan**. Kylmän lääkkeen pistäminen voi tuntua epämiellyttävältä.
- terävien esineiden säiliö (ei sisälly toimitukseen)
- vanutoppo tai harsotaitos (ei sisälly toimitukseen)
- puhdistuslappu.

Jos kaikkea yllä mainittua ei ole käytössäsi, käänny apteekin puoleen ennen jatkamista.

2) Tarkasta esitäytetty ruisku



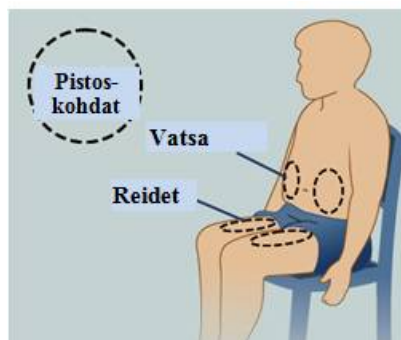
- Tarkasta esitäytetty Cyltezo-ruisku, lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Ilmakuplan näkyminen on normaalia. Ilmakuplaa ei ole tarpeen poistaa ennen pistämistä.
- **ÄLÄ** käytä esitäytettyä ruiskua seuraavissa tilanteissa:
 - esitäytettyyn ruiskuun tai pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt
 - lääke näyttää samealta, värjäytyneeltä tai jäätyneeltä tai siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia
 - esitäytetyssä ruiskussa on särö tai se vaikuttaa vaurioituneelta tai vuotavalta
 - esitäytettyä ruiskua on käytetty aiemmin
 - esitäytetty ruisku on jätetty suoraan valoon.

3) Pese kädet



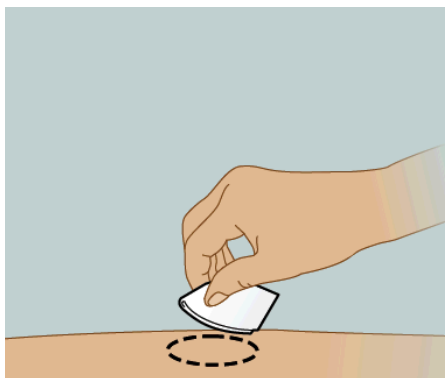
- Pese kädet vedellä ja saippualla ja kuivaa ne sitten hyvin.

4) Valitse pistoskohta



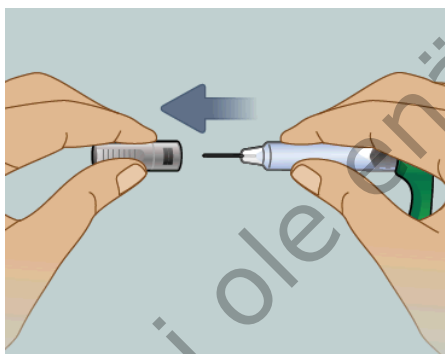
- Valitse kohta **yläreisistä tai vatsan alueelta** (vähintään 5 cm navasta).
- Valitse joka kerralla uusi pistoskohta, joka on vähintään 2,5 cm edellisestä pistoskohdasta.
- Älä valitse pistoskohdaksi arkaa, mustelmaista tai arpista aluetta.
- Älä pistä lääkettä vaatteiden läpi.

5) Puhdista pistoskohta



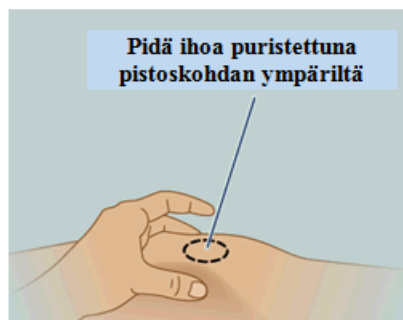
- Puhdista valittu pistoskohta puhdistuslapulla.
- Älä kosketa aluetta enää ennen pistämistä.

6) Irrota korkki



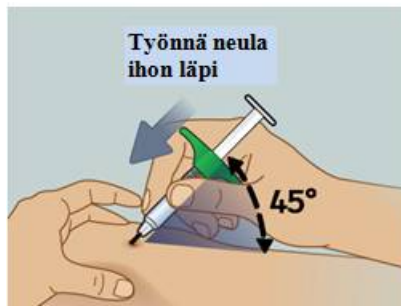
- Irrota korkki varovasti vetämällä se suoraan pois. Älä kosketa neulaa äläkä anna sen koskea mihinkään.
- Heitä korkki terävien esineiden säiliöön.
- Älä yritä asettaa korkkia takaisin paikalleen.

7) Purista iho poimulle



- Purista iho kevyesti poimulle puhdistetun pistoskohdan ympäriltä ja pidä sitä puristuksissa. Lääke pistetään kohotettuun ihoon.

8) Työnnä neula ihon läpi



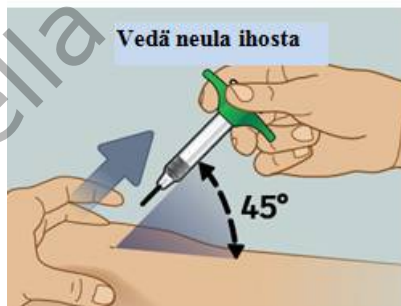
- Pidä ruiskua noin 45 asteen kulmassa pistoskohtaan nähden ja työnnä neula sitten ihon läpi nopealla, tasaisella liikkeellä.

9) Pistä lääke

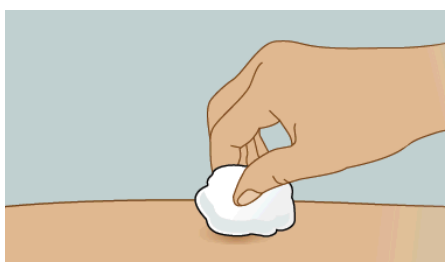


- Paina mäntää peukalolla hitaasti alas, kunnes ruisku on täysin tyhjentynyt. Männän pitäisi mennä aivan ruiskun päähän asti.

10) Vedä neula ihosta



- Vedä neula pois ihosta samassa kulmassa kuin työnsit sen ihoon (45 asteen kulma).
- Älä kosketa neulaa.
- Paina tarvittaessa pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella verenvuodon tyrehtyttämiseksi.
- Älä hiero pistoskohtaa.



11) Hävitä esitäytetty ruisku



- Heitä esitäytetty Cyltezo-ruisku terävien esineiden säiliöön.
- Älä käytä käytettyä esitäytettyä ruiskua uudelleen.
- Säilytä terävien esineiden säiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- **ÄLÄ** heitä (hävitä) esitäytettyjä ruiskuja talousjätteeseen.

Jos jokin menee pistoksessa vikaan, älä käytä uutta esitäytettyä Cyltezo-ruiskua. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cyltezo 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Cyltezo-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana.
- 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 pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Cyltezo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cyltezo-valmistetta
3. Miten Cyltezo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cyltezo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Cyltezo on ja mihin sitä käytetään

Cyltezo sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Tämä lääke vaikuttaa elimistösi immuunipuolustusjärjestelmään.

Cyltezo on tarkoitettu seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi,
- hidradenitis suppurativa
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus ja
- ei-infektioperäinen uveiitti.

Cyltezo-valmisteen vaikuttava aine, adalimumabi, on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka kiinnittyvät tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohde on tuumorinekroositekijä (TNF α) -niminen proteiini. TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on yllä mainittuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Cyltezo vähentää tulehdusprosessia näissä sairauksissa.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Cyltezo-valmistetta.

Cyltezo-valmistetta voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Cyltezo voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Cyltezo-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi arvioi, että metotreksaatti on epätarkoituksenmukainen, Cyltezo-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat ensimmäisen kerran lapsuudessa.

Cyltezo-valmistetta käytetään 2-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelinen lastenreuman ja 6-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaat saavat Cyltezo-valmistetta moninivelinen lastenreumansa tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksensa hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Cyltezo voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihon tulehdussairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskä, joita peittää hopeanhohtoinen 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.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Cyltezo-valmistetta käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla

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. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Cyltezo-valmistetta käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Cyltezo voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Adalimumabia käytetään aikuisilla ja 6-17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Cyltezo-valmistetta käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Cyltezo-valmistetta sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Cyltezo toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Cyltezo-valmistetta käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa.
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus saattaa aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cyltezo-valmistetta

Älä käytä Cyltezo-valmistetta

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (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 Cyltezo-valmistetta.

Allerginen reaktio

- Jos sinulla on allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Cyltezo-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektio

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Cyltezo-valmisteen käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Cyltezo saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio, muut opportunistiset infektiot (epätavallisia infektioita, jotka liittyvät heikentyneeseen immuunijärjestelmään) ja verenmyrkytys (sepsis). Harvinaisissa tapauksissa nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Cyltezo-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Cyltezo-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustaminen / toistuva infektio

- Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioosia tai blastomykoosia, esiintyy.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

B-hepatiittivirus

- 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. Cyltezo saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Cyltezo-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Cyltezo-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi käyttäväsi Cyltezo-valmistetta, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Cyltezo-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojasi ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Cyltezo-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.

Rokote

- Tietty rokotteet sisältävät tauteja aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä, mutta eläviä muotoja, eikä niitä saa antaa Cyltezo-valmisteen käytön aikana, sillä ne saattavat aiheuttaa infektiota. Kysy neuvoa lääkäritäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki rokotussuosittelujen mukaiset ikäisilleen tarkoitetut rokotukset ennen Cyltezo-hoidon aloittamista. Jos käytät Cyltezo-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Cyltezo-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Cyltezo-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Cyltezo-valmistetta, 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 Cyltezo sinulle.

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat infektiota ja auttavat pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Cyltezo-valmistetta, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti

atsatiopriini- tai merkaptopuriini-lääkkeillä. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Cyltezo-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana uusia ihovaurioalueita tai aiempien jälkien tai ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoito sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

- Joskus harvoin Cyltezo-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, huolehdi ennen Cyltezo-valmisteen käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajan tasalla.
- Älä anna Cyltezo-valmistetta moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitetyä kynää, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Cyltezo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Cyltezo-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai injektioina annettavat kuitallalääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Cyltezo-valmistetta sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden vaikuttava aine on anakinra tai abatasepti kohonneen vakavan infektioriskin takia. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Cyltezo-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Cyltezo-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Cyltezo-valmistetta saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Cyltezoa voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Cyltezoa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Cyltezo-valmistetta raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cyltezo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai koneiden käyttökyykyyn. Cyltezo-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että

ympäristö kieppuu silmissä (vertigo), ja näköhäiriöitä.

Ruiskun neulansuojus sisältää lateksia

Ruiskun korkin sisäosa (neulansuojus) sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita lateksiyliherkille potilaille.

Cyltezo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Cyltezo-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Cyltezo-valmisteen käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Cyltezo-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Cyltezo-valmisteen lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Cyltezo-valmistetta viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelin lastenreuma

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Cyltezo-valmisteen käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän

Cyltezo-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annostusta kerran viikossa tai 80 mg annostusta joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittu Cyltezo-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, 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 antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista

löytyy tarvittava vaihtoehto.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen annostus on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injeksiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injeksiota kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Cyltezo-aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg injeksiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injeksiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) viikolla 0 ja 80 mg (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä) viikolla 2, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi injeksiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Cyltezo-valmisteen käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Cyltezo-valmisteen kanssa. Cyltezo voidaan antaa myös yksinään.

Ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg

Cyltezo-valmistetta on saatavana ainoastaan 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja esitäytettynä kynänä. Näin ollen Cyltezo-valmistetta ei voida käyttää lapsilla, jotka tarvitsevat 40 mg:aa pienemmän annoksen. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joista löytyy tarvittava vaihtoehto.

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Tavanomainen Cyltezo-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkärisi voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa ja antoreitti

Cyltezo pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Cyltezo-valmisteen pistämiseen on annettu kohdassa 7, ”Käyttöohjeet”

Jos käytät enemmän Cyltezo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Cyltezo-valmistetta vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai

apteekkihenkilökuntaan ja selitä, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Cyltezo-valmistetta

Jos unohdat annoksen, pistä seuraava Cyltezo-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Cyltezo-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Cyltezo tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Cyltezo-injektion jälkeisten 4 kuukauden aikana tai myöhemmin.

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuivan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla adalimumabin käytön yhteydessä esiintyneiden alla mainittujen 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 puristustilan oireet (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytykset
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaukset (verihyytymän muodostama kiinteä turvotus)
- 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 (nesteen kertyminen elimistöön aiheuttaen ko. kudoksen turpoamisen)
- 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
- mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja
- melanooma (eräs ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sairaus, joka tunnetaan yleisimmin sarkoidoosi-nimellä)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- 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 (rasvan kertyminen maksan soluihin, rasvamaksa)
- 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. näköhermon tulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (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 saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).

Jotkin adalimumabin 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
- veren alhainen 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](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cyltezo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa/kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitäytetty Cyltezo-kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 14 päivää – huolehdi, että se on suojattu valolta. Kun kynä 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 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 Cyltezo sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cyltezo 40 mg injektioneste (injektio) esitäytetyssä kynässä on steriili 0,8 ml kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia.

Cyltezo esitäytetty kynä on kertakäyttöinen valkovichreä kynä, jossa on harmaa korkki. Kynä sisältää lasisen ruiskun, jossa on Cyltezo-liuosta. Kynän molemmissa sivuissa on ikkunat, joiden läpi Cyltezo-liuos voidaan nähdä.

Cyltezo esitäytetty kynä on saatavana 1, 2, 4 ja 6 esitäytettyä kynää sisältävissä pakkauksissa. 1 esitäytetyn kynän pakkauksessa on 2 puhdistuslappua (1 varalappu). 2, 4, ja 6 esitäytetyn kynän pakkauksissa kuhunkin kynään kuuluu 1 puhdistuslappu. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Cyltezoa voi olla saatavilla esitäytetyissä ruiskuissa ja/tai esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

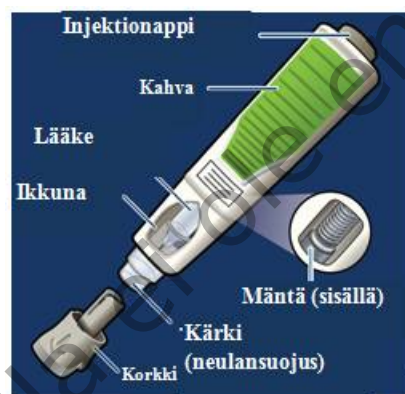
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

7. Käyttöohjeet

- Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, miten pistät itse ihonalaisen Cyltezo-injektion esitäytettyä kynää käyttäen. Lue ensin kaikki ohjeet huolellisesti ja noudata niitä sitten vaihe vaiheelta.
- Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan.
- **ÄLÄ** yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistella ja antaa pistoksen.
- Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.
- Käytä kutakin esitäytettyä kynää vain yhteen pistokseen.
- Ei lasten ulottuville.

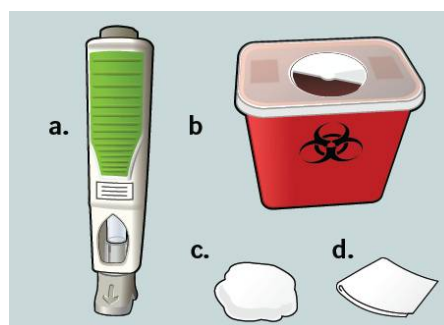
Cyltezo esitäytetty kynä.

Cyltezo-kynä on kertakäyttöinen esitäytetty kynä, jolla voidaan antaa ennalta asetettu annos lääkettä.



- Irrota korkki vasta **JUURI ENNEN** pistämistä (vaihe 6).

1) Kokoa tarvikkeet

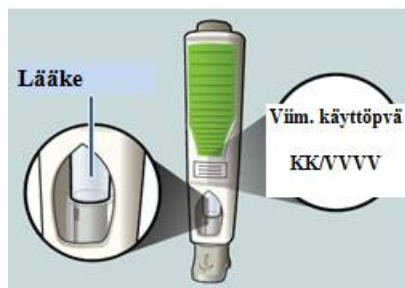


Kokoa tarvikkeet **puhtaalle, tasaiselle alustalle:**

- yksi esitäytetty Cyltezo-kynä, joka on otettu jääkaapista. Anna lääkkeen lämmetä **30 minuutin ajan**. Kylmän lääkkeen pistäminen voi tuntua epämiellyttävältä.
- terävien esineiden säiliö (ei sisälly toimitukseen)
- vanutuppo tai harsotaitos (ei sisälly toimitukseen)
- puhdistuslappu.

Jos kaikkea yllä mainittua ei ole käytössäsi, käänny apteekin puoleen ennen jatkamista.

2) Tarkasta kynä



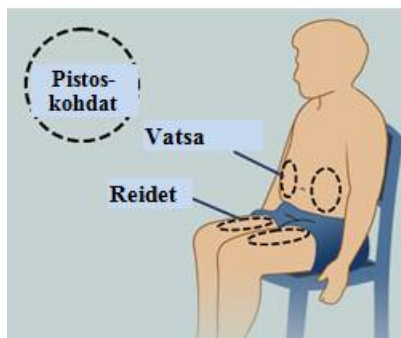
- Tarkasta Cyltezo-kynä, lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Yhden tai usean ilmakuplan näkyminen lääkkeessä on normaalia.
- **ÄLÄ** käytä Cyltezo-kynää seuraavissa tilanteissa:
 - esitäytettyyn kynään tai pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt
 - lääke näyttää samealta, värjäytyneeltä tai jäätyneeltä tai siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia
 - kynässä on särö tai se vaikuttaa vaurioituneelta tai vuotavalta
 - kynää on käytetty aiemmin
 - kynä on päässyt putoamaan
 - kynä on jätetty suoraan valoon.

3) Pese kädet



- Pese kädet vedellä ja saippualla ja kuivaa ne sitten hyvin.

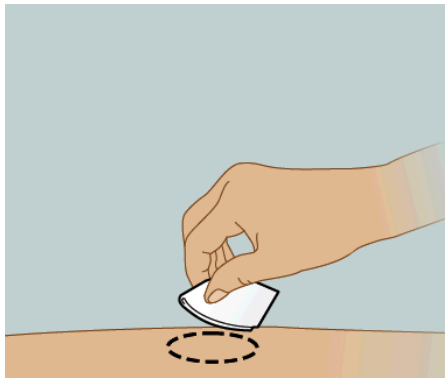
4) Valitse pistoskohta



- Valitse kohta **yläreisistä tai vatsan alueelta** (vähintään 5 cm navasta).
- Valitse joka kerralla uusi pistoskohta, joka on vähintään 2,5 cm edellisestä pistoskohdasta.
- Älä valitse pistoskohdaksi arkaa, mustelmaista tai arpista aluetta.

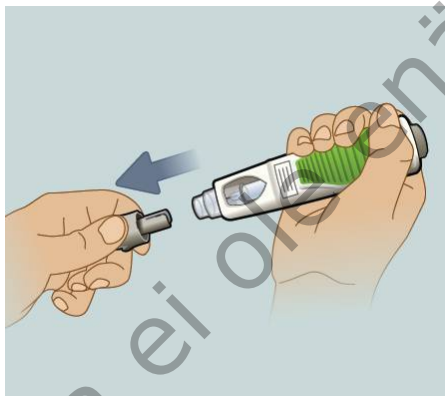
- Älä pistä lääkettä vaatteiden läpi.

5) Puhdista pistoskohta



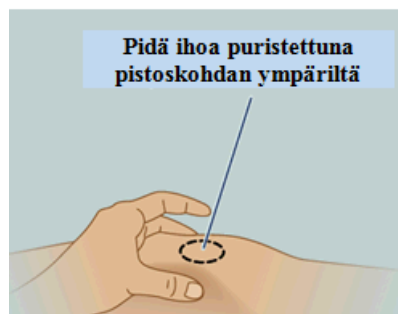
- Puhdista valittu pistoskohta puhdistuslapulla.
- Älä kosketa aluetta enää ennen pistämistä.

6) Irrota korkki



- Irrota korkki vetämällä se suoraan kynästä. Älä kierrä korkkia. Korkin kiertäminen voi vaurioittaa neulaa.
- Heitä korkki terävien esineiden säiliöön.

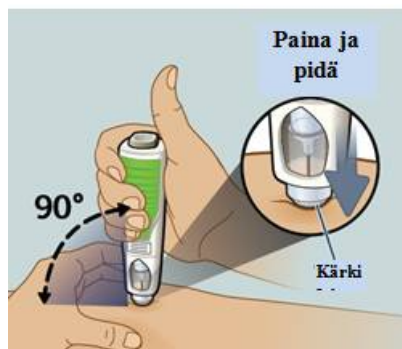
7) Purista iho poimulle



- Purista iho kevyesti poimulle puhdistetun pistoskohdan ympäriltä ja pidä sitä puristuksissa. Lääke pistetään kohotettuun ihoon.
- Opettele oikea annoksen antotapa lukemalla ennen pistämistä vaiheet A-C.

8) Opettele oikea annoksen antotapa lukemalla ennen pistämistä vaiheet A-C.

A. Valmistaudu pistämään



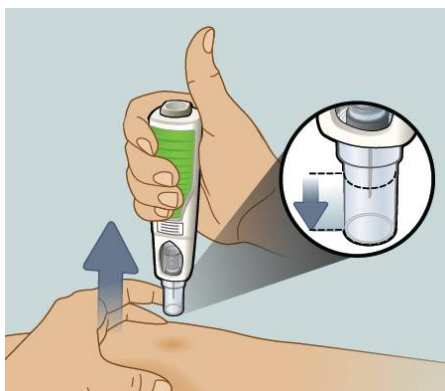
- Pidä kynää pystysuorassa pistoskohtaan nähden (90 asteen kulmassa). Vältä peittämästä ikkunaa kädelläsi.
- Paina kärki tiiviisti poimulle puristettua pistoskohtaa vasten. Injektionapin lukitus avautuu ja kynä on valmis käytettäväksi.

B. Pistä annos



- Pistä **koko annos**:
 - Paina injektionappia kerran (painettaessa kuuluu naksahdus, joka osoittaa injektion alkaneen) ja pidä kynää tiiviisti ihoa vasten painettuna **laskien samalla hitaasti kymmeneen**.
 - Älä liikuta kynää injektion aikana.
- Ennen kuin irrotat kynän ihosta, varmista, että koko annos on annettu: katso, että mäntä (joka näkyy ikkunasta) on painunut aivan kynän pohjaan asti.

C. Nosta kynä ihosta



- Nosta kynä irti ihosta suoraan ylös. Kärjen neulansuojus siirtyy automaattisesti alas neulan päälle.
- Paina tarvittaessa pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella verenvuodon tyrehdyttämiseksi.
- Älä hiero pistoskohtaa.



9) Hävitä kynä



- Älä yritä käyttää käytettyä Cyltezo-kynää uudelleen.
- Heitä koko Cyltezo-kynä terävien esineiden säiliöön.
- Säilytä terävien esineiden säiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Jos jokin menee pistoksessa vikaan, älä käytä uutta Cyltezo-kynää. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle.