

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n kerta-annosruisku sisältää 20 mg adalimumabia.

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

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

Halimatoz 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 opalisorva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Nivelreuma

Halimatozin ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

Adalimumabin on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelpaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Halimatoz yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon yli 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Halimatozia 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

Halimatoz on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Adalimumabin on osoitettu hidastavan röntgenkuvissa todettavien perifeeristen nivelpaurioiden etenemistä symmetristä polyartikulaarista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1) ja parantavan potilaiden fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Halimatoz 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

Halimatoz 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

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

Ulseratiivinen koliitti

Halimatoz 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

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

Uveitti lapsilla

Halimatoz on tarkoitettu pediatriksen kroonisen ei-tulehdusperäisen anteriorisen uveitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai tavanomainen hoito on ollut huonosti siedettyä, tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Halimatoz-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun

vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Halimatoz-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.

Halimatozin keskeyttäminen

Halimatozin käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan tulehduksen takia.

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

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

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

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

Psoriaasi

Aikuispotilailla suositellaan Halimatoz-hoidon aloittamista aloitusannoksella 80 mg ihon alle, minkä jälkeen potilas jatkaa annoksella 40 mg ihon alle joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n 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 Halimatoz-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Halimatoz-annostuksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annostuksen suurentamisen jälkeen, viikottaisen 40 mg annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annostus myöhemmin laskea takaisin joka toinen viikko annettavaan 40 milligrammaan.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Halimatoz-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 Halimatoz-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 Halimatozia viikolla 0 (joko neljä 40 mg:n injeksiota samana päivänä tai kaksi 40 mg:n injeksiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injeksiota samana päivänä). Haittatahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Halimatoz-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Halimatoz 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.

Halimatoz-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 hoitovastetta 12 viikossa.

Ulseratiivinen koliitti

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Halimatoz-annostuksen suurentamisesta kerran viikossa annettavaan 40 milligrammaan 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. Halimatoz-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

Uveiitti

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille suositeltu Halimatozin kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Halimatozia annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 1. Halimatoz-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

potilaan paino	annos
10 kg-< 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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 lapsille tämän käyttöaiheen hoitoon.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille suositeltu Halimatozin kerta-annos 6 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Halimatozia annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 2. Halimatoz-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

potilaan paino	annos
15 kg-< 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasia sairastaville 4–17-vuotiailla potilaille suositeltu Halimatoz-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Halimatozia annostellaan injektiona ihon alle.

Taulukko 3. Halimatoz-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

potilaan paino	annos
15 kg-< 30 kg	Aloituseros 20 mg, minkä jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.
≥ 30 kg	Aloituseros 40 mg, minkä jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.

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 pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

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)

Suosittelut Halimatoz-annos on 80 mg ihonalaisena injektiona viikolla 0, minkä jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikosta 1.

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

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

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

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

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

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tautia sairastaville 6–17-vuotiaille potilaille suositeltu Halimatoz-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 4). Halimatozia annostellaan injektiona ihon alle.

Taulukko 4. Halimatoz-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

potilaan paino	aloitusannos	ylläpitoannos alkaen viikolta 4
<40 kg	40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2 Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan käyttää seuraavaa annosta. On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatahtumariski voi olla suurempi. 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2	20 mg joka toinen viikko
≥40 kg	80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan käyttää seuraavaa annosta. On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatahtumariski voi olla suurempi. 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2	40 mg joka toinen viikko

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

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

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

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 6 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoitoon.

Uveiitti lapsilla

Uveiittia sairastaville lapsipotilaille suositeltu Halimatoz-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Halimatozia annostellaan injektiona ihon alle.

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

Taulukko 5. Halimatoz-annos uveiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

potilaan paino	annos
<30 kg	20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa
≥30 kg	40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa

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

Ei ole asianmukaista käyttää Halimatozia alle 2 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoitoon.

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 lapsille tämän käyttöaiheen hoitoon.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatrialle potilaille selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

Antotapa

Halimatoz pistetään ihon alle (subkutaanisesti).
Täydelliset käyttöohjeet on annettu pakkausselosteessa.

Adalimumabista on saatavana myös muita vahvuuksia ja annostelumuotoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tulehdukset

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

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

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

Vakavat tulehdukset

Vakavia tulehduksia, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sienitulehduksista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista tulehduksista, kuten

listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu adalimumabia käyttävillä potilailla.

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

Tuberkuloosi

Adalimumabia saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatio ja uudet tapaukset. Raportit sisälsivät sekä keuhkotuberkuloosin että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunutta) tuberkuloosia.

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Halimatoz-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 adalimumabihoidon aikana.

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

Muut opportunistiset tulehdukset

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

Jos potilaalle kehittyy sellaisia merkkejä ja oireita kuin kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyipä niihin sokki tai ei, invasiivista sienitulehdusta tulisi epäillä ja Halimatozin anto tulisi lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä sellaisen lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sienitulehdusten hoidosta.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Halimatoz-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-tulehdukseen 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 Halimatoz-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-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Halimatozia potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Halimatoz-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-tulehdusperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Halimatoz-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittyvässä 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 Halimatozin antaminen keskeyttää välittömästi ja asianmukainen hoito aloittaa.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai adalimumabihoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyssreaktion 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 adalimumabihoiton aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Halimatozin yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Halimatozilla (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 Halimatoz-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Halimatoz-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 verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta, 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 aplastinen anemia, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia) on ilmoitettu adalimumabihoiton yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Halimatoz-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Halimatoz-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai plasebohoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista tulehdusten sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa adalimumabia saaneilla potilailla.

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

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Halimatoz-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 lukien.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

Halimatoz-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen adalimumabihoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Halimatoz-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Halimatoz-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 tulehduksia, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. 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. Tämä johtuu mahdollisesti lisääntyneestä tulehdusriskistä, mukaan lukien vakavat tulehdukset 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 Halimatoz-potilaan tulehduksia on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot atroplastiahoitoa vaativien, adalimumabihoitoa saavien potilaiden 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.

Läikkäät potilaat

Vakavien tulehdusten esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin adalimumabilla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkut näistä tulehduksista olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon tulehdusriski.

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adalimumabia on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniili 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 sekä heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

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

Adalimumabin 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 Halimatoz-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Halimatoz-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 tietoa (ks. kohta 5.3).

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

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

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 Halimatozia voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Halimatoz voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Halimatozin ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Adalimumabia on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai pitempäänkin. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai adalimumabia ja 3 801 potilasta sai plaseboa 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 tulehdukset (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystietulehdukset ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky sekä tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

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

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita tulehduksia (mm. sepsistä, opportunistisia tulehduksia ja tuberkuloosia), HBV-tulehduksen 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 haattatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

Haattavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 6 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haattatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin (SOC) ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haattavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haattavaikutuksesta 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
Haattavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haattavaikutus
Tulehdukset*	Hyvin yleiset	Hengitystietulehdukset (mm. ylä- ja alahengitystietulehdukset, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset tulehdukset (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistotulehdukset (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudostulehdukset (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammastulehdukset), sukuelintulehdukset (mm. vulvovaginan sienitulehdukset), virtsatietulehdukset (mm. pyelonefriitti), sienitulehdukset, niveltulehdukset
	Melko harvinaiset	Hermostotulehdukset (mm. virusмениngiitti), opportunistiset tulehdukset ja tuberkuloosi (mm. <i>Coccidioides</i> -tulehdukset, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -tulehdukset), bakteeriperäiset tulehdukset, silmätulehdukset, divertikuliitti ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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, keuhko- kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾ Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombositopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombositopeeninen 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
Psykykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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 välrikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitielli keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾
	Harvinaiset	keuhkofibroosi ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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. eksfoliativinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien 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⁾ , Stevens–Johnson oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-fosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyyysi, 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 plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Tulehdukset

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla tulehdusten esiintyvyys oli adalimumabia saaneilla 1,51 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa tulehduksista oli nenänielutulehduksia, ylähengitystietulehduksia ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat adalimumabilääkitystä tulehduksen parannuttua.

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

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia tulehduksia (myös kuolemaan johtaneita tulehduksia, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia tulehduksia (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 77:llä pediatriisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Lasten uveiittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 60:llä lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

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 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 ihosyövistä 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 melanoomia 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.

Uveittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, minkä 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 tulehduksiin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 laskimonsisäisesti useana annoksena, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Halimatoz on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <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 IC_{50} 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 juveniili 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 paksusuolella, 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 tehokkuutta 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 plaseboa 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 plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta 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 plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg adalimumabia viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg adalimumabia ja vuoroviikoin plaseboa. Ensimmäisen 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia/metotreksaattia joka toinen viikko 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 plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet

aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin adalimumabi 40 mg joka toinen viikko / metotreksaatti-kombinaatiohoitoa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko -monoterapiaa sekä metotreksaatti-monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko 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

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

Taulukko 7
ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa
(prosentuaalinen osuus potilaista)

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

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

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

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

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, toimintakykyindeksi (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä.

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 plaseboa ja standardihoitoa saaneiden ($p < 0,001$).

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, 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
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

vaste	MTX n=257	adalimu- mabi n=274	adalimu- mabi/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. 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/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %.

Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoito 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 alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportointiin 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 modifioituissa 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 säilyy 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:stä 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

	plasebo/ MTX ^a	adalimumabi/ MTX 40 mg joka toinen viikko	plasebo/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-analyysiin

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/MTX 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	< 0,00
eroosioaste	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,00
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-/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %) 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-/metotreksaattiyhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennaltamääritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset 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. Näillä lapsilla (ikä 4–17 v) oli idiopaattinen juveniili polyartriitti. 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 paediatric ACR 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai plaseboa joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa paediatric ACR -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja > 30 % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen (taulukko 12).

Taulukko 12

idiopaattinen juveniili polyartriitti -tutkimuksen pedACR 30 -vasteprosentit

ryhmä	metotreksaatti		ei metotreksaattia	
vaihe				
avoin aloitusvaihe, 16 viikkoa				
pedACR 30 -vaste (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
tehokkuustulokset				
kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa	adalimumabi/ MTX (N = 38)	plasebo/MTX (N = 37)	adalimumabi (N = 30)	plasebo (N = 28)
potilaat, joilla esiintyi taudin pahenemis- vaiheita 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 plaseboryhmässä

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n=144), paediatric ACR 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 harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoiton aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Halimatozia 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 paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n=27 yhteensä 30 potilaasta), paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat 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/m² (korkeintaan 40 mg) tai plaseboa joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu 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 % (mediaani -88,9 %) muutos ja plaseboryhmässä -11,6 % (mediaani -50,0 %) muutos. Aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:stä potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), paediatric ACR 50 -vaste ja paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 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 plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 13).

Taulukko 13
tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa
(selkärankareumatutkimus I)
merkkien ja oireiden väheneminen

vaste	plasebo 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/plasebovertailuissa 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) mitattuina.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa II, johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta (mutta nämä vasteet 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 plasebokontrolloidussa kaksoissokkoutetussa, johon osallistuneilla potilailla nr-axSpA (tautiaktiivisuuspisteiden [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo adalimumabiryhmässä 6,4 ja plaseboryhmässä 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 plaseboryhmään (taulukko 14).

Taulukko 14
teho plasebokontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

kaksoissokkovaikhe vaste viikolla 12	plasebo 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 plasebo ja n = 87 adalimumabi

^f herkkä CRP-määritys (mg/l)

^g n = 73 plasebo ja n = 70 adalimumabi

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 plasebo ja adalimumabi

^j n = 82 plasebo ja n = 85 adalimumabi

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

Avoimessa jatkotutkimuksessa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla paranema havaituissa oireissa ja löydöksissä säilyi 156 viikon ajan.

Inflammaation esto

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

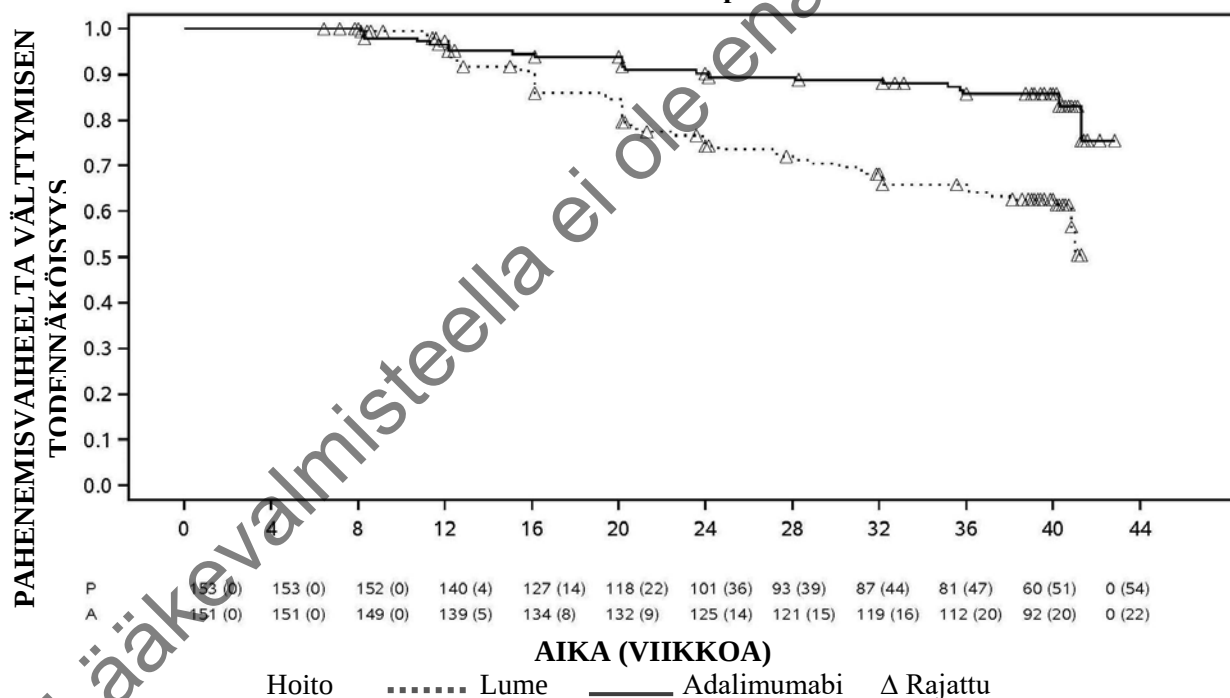
Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin plasebo, kun viikon 12 arvoja verrattiin 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 plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (nivelpsoriaasitutkimukset I ja II) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Nivelpsoriaasitutkimus I kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50 % näistä potilaista käytti metotreksaattia. Nivelpsoriaasitutkimus II kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta. Näiden tutkimusten päätyttyä 383 potilasta siirtyi avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he jatkoivat adalimumabia-annoksella 40 mg joka toinen viikko (joka 2. viikko).

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

Taulukko 16
ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

	nivelpsoriaasitutkimus I		nivelpsoriaasitutkimus II	
vaste	plasebo N = 162	adalimumabi N = 151	p	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/plasebovertailuissa

* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

Nivelpsoriaasitutkimuksessa I ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoidoa 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 plaseboa, 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 plasebohoitoon. Plaseboryhmässä 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 plasebohoitoon 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 plasebohoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, minkä jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n 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 alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko plasebohoitoa 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 plasebohoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko plasebohoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, minkä jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, minkä 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

	plasebohoito N = 398 n (%)	adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 814
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
lääkäriin 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. plasebohoito

Taulukko 18
psoriaasitutkimus II (CHAMPION) tehotulokset 16 viikon kohdalla

	plasebohoito N = 53 n (%)	metotreksaatti N = 110 n (%)	adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 108
≥ 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}
lääkäriin yleisarvio: puhdas / melkein puhdas	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumabi vs. plasebohoito

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. plasebohoito

^d p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan plasebohoitoa 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 plasebohoitoon 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 lääkäriin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas”. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen häirtäytymien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla lääkäriin 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) uusintahoidon aloittaneista potilaista lääkäriin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoidon viikon 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 relapseja 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 plasebohoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkittävästi verrattuna plasebohoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg:n 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 plasebohoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen laiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko plasebohoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkittävästi suurempi osa potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), saavutti lääkäriin yleisarvioksi ”puhdas” tai ”melkein puhdas” käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat plasebohoitoa (4,3 %, [P = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja plasebon 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 plaseboa 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 eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoitosta.

Taulukko 19
psoriaasitutkimus IV tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

päätetapahtuma	viikko 16 plasebokontrolloitu		viikko 26 plasebokontrolloitu		viikko 52 avoin jakso
	plasebo N = 108	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	plasebo N = 108	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko 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. plasebo

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 20
tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

	MTX ^a N = 37	adalimumabi (0,8 mg/kg joka 2. viikko)
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, plasebokontrolloiduissa 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 plasebohoitoa 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 plasebohoito viikolta 12 viikolle 35).

Hoitojaksolla A plasebohoitoryhmään 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 plasebohoitoa 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 plasebohoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A plasebohoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat plasebohoitoa hoitojaksolla B.

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

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen) avulla. 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 plasebohoitoa 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	
	plasebohoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa	plasebohoito	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. plasebohoito

^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. Plaseboryhmässä 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 plasebohoidossa: 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 viikottaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

	plasebohoito (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.

Pidempään, 96 viikon ajan jatkuneen adalimumabihoiton (40 mg kerran viikossa) aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuslöydöksiä.

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 plasebo-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Aminosalisylaetit, 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 plaseboa 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 plaseboa 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 plaseboa. 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 vaste prosentit 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	
	plasebo N = 74	adalimu- mabi 80/ 40 mg N = 75	adalimu- mabi 160/ 80 mg N = 76	plasebo N = 166	adalimumabi 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 plasebon 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 sairaalahoidojaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla plasebohoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

Taulukko 24
kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

	plasebo	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 plasebon osuuksien parivertailuista

** p < 0,02 saatu adalimumabin ja plasebon osuuksien parivertailuista

^a potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43 % adalimumabia ylläpitohoitona saaneista ja 30 % plaseboa 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 merkittävästi 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 adalimumabihoitossa. 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 plaseboa 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 plaseboon 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 lapsipotilalla, 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 mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg annoksen viikolla 0 ja 80 mg annoksen viikolla 2. Alle 40 kg:n 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 k	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 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoitoon 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	pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko	p-arvo ¹
lopetti kortikosteroidit	N = 33	N = 38	
viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
lopetti immunomodulantit²	N = 60	N = 57	
viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
fistelien remissio³	N = 15	N = 21	
viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

² immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät

³ määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen.

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

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

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n=100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoitoon 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, plasebokontrolloiduissa 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 plaseboa 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 plaseboa. 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 plaseboa saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (adalimumabi 18 % vs. plasebo 9 %, $p = 0,031$) että UC-II-tutkimuksessa (adalimumabi 17 % vs. plasebo 9 %, $p = 0,019$). UC- II-tutkimuksessa niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 28 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 28
hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa
(prosenttia potilaista)

	plasebo	adalimumabi 40 mg joka toinen viikko
viikko 52	N = 246	N = 248
kliininen vaste	18 %	30 %*
kliininen remissio	9 %	17 %*
limakalvon paraneminen	15 %	25 %*
remissiossa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan ^a	6 %	13 % *
	(N = 140)	(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. plasebo, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu
- ** $p < 0,001$, adalimumabi vs. plasebo, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu
- ^a potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

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

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

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

Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabi-tutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I ja UC-II -tutkimusten aikana kuin plasebotutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, adalimumabihoitoa saaneista 0,18 ja plasebohoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja plasebohoitoa 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, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-tulehdusperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko plasebohoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, minkä jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

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

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

Kliininen vaste

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

Taulukko 29
hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

analyysi hoito	N	epäonnistuminen N (%)	mediaaniaika epäonnistumi- seen (kk)	HR ^a	95 % lv, HR ^a	p-arvo ^b
hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa						
ensisijainen analyysi (ITT)						
plasebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36–0,70	< 0,001
hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa						
ensisijainen analyysi (ITT)						
plasebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabi	115	45 (39,1)	EA ^c	0,57	0,39–0,84	0,004

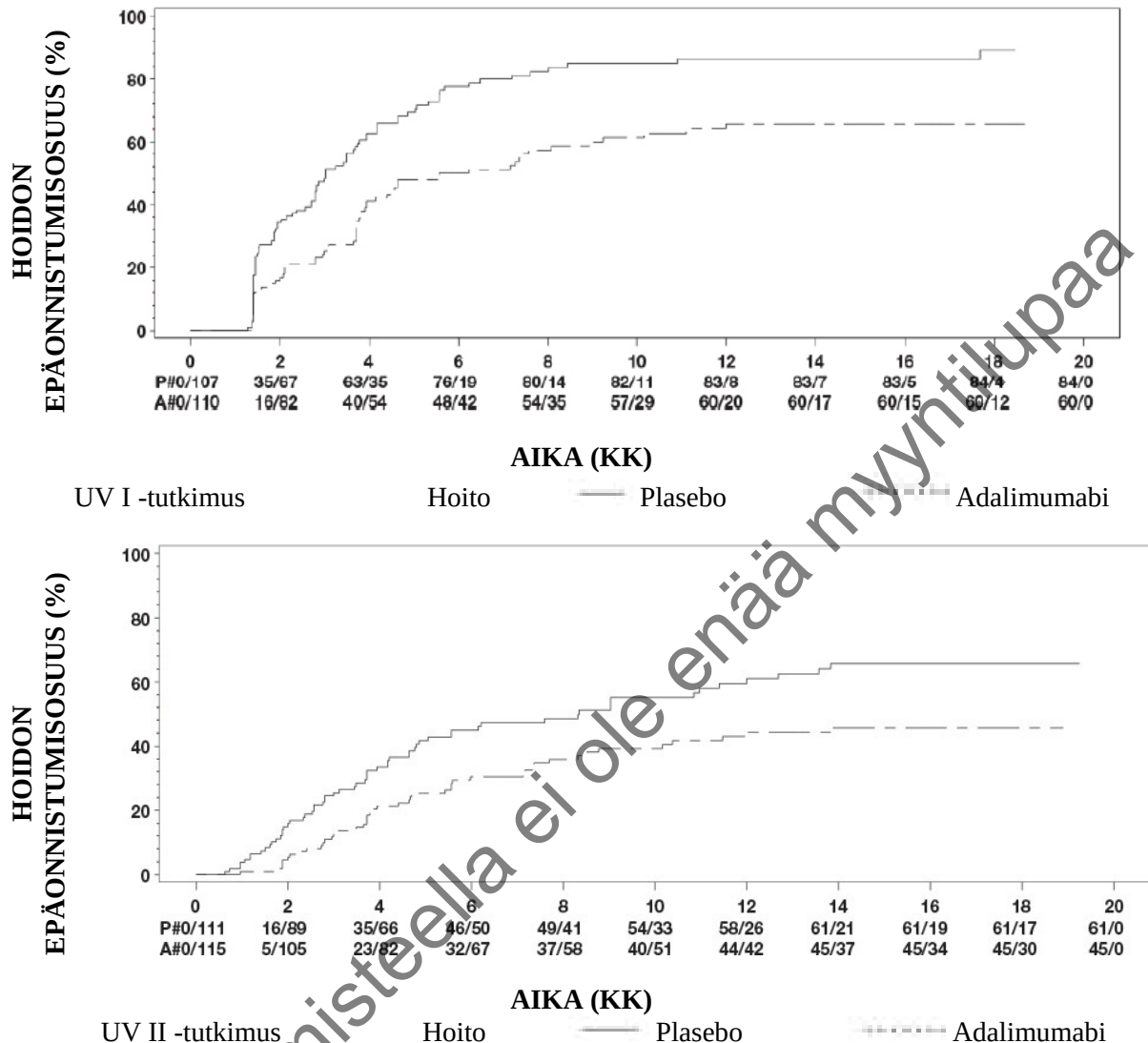
Huom: hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalla.

^a adalimumabin vs. plasebon 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# = Plasebo (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä); A# = adalimumabi (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä).

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

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

määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

Elämänlaatu

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

Uveiitti lapsilla

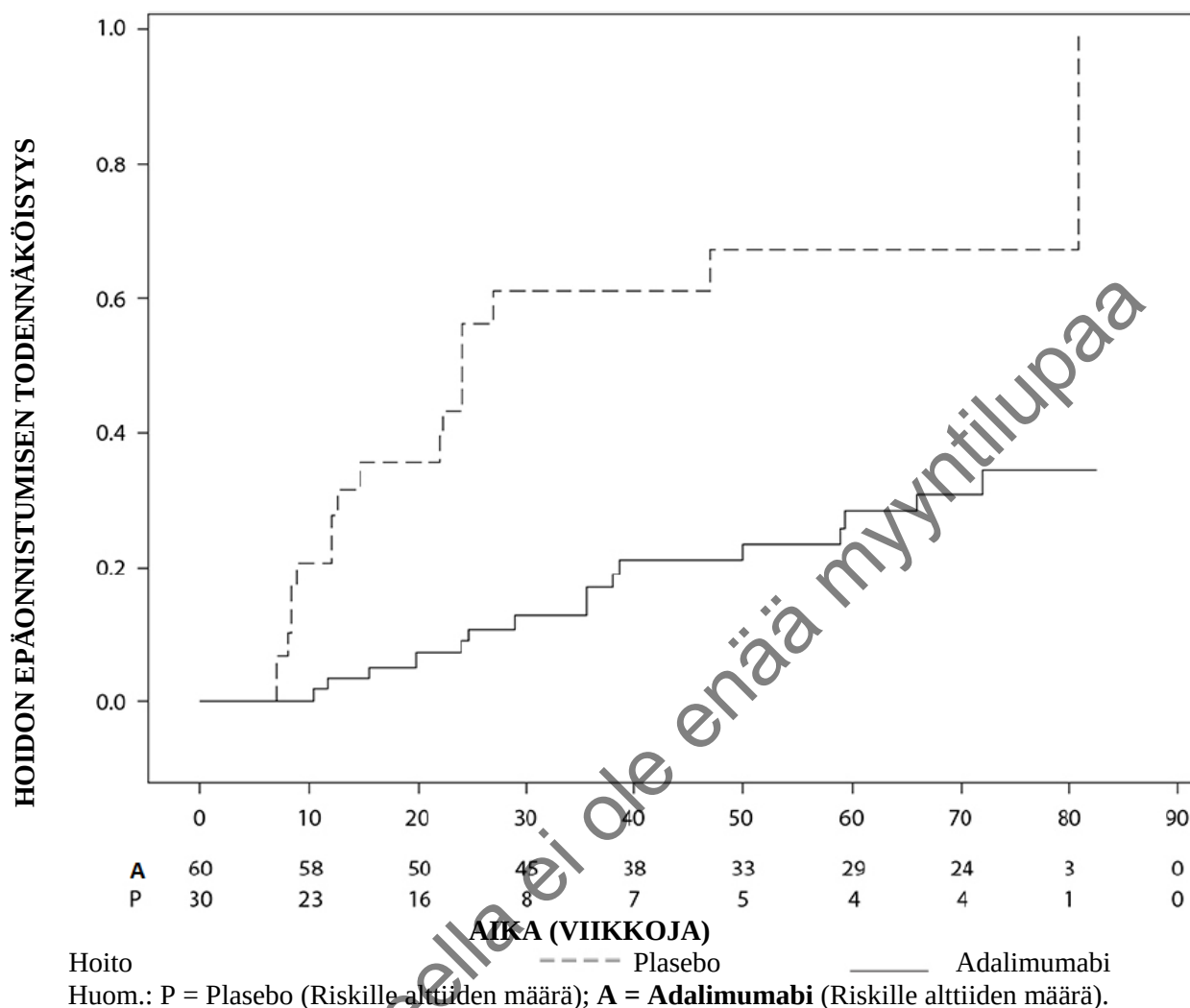
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiaasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:han liittyvä ei-tulehdusperäinen anteriorinen uveiitti ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko plaseboa tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino $\geq$ 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 plaseboon (ks. kuva 3, $p < 0.0001$ log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa plaseboa 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 plaseboon, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12–0,49]).

Kuva 3: hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan-Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa



Immunogeenisuus

Adalimumabihoidon aikana voi 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 viitevalmisteen, joka sisältää adalimumabia, käytöstä ulseratiivisen koliitin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 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 hyötysuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64 % 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25 - 10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia.

Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11-15 ml/h, jakautumistilavuus (Vss) vaihteli välillä 5-6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n 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.

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 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.

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:n painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg:n painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko painon mukaan) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko painon mukaan). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo ($\pm$ 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 ($\pm$ 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 adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo ($\pm$ 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 uveittia 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 uveittia 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 pediatriisilla 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 pediatriisilla 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 ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Adipiinihappo
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumkloridi
Mannitoli
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätä. Pidä esitäytetty ruisku / esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa ravistaa.

Yksittäistä Halimatoz esitäytettyä ruiskua / esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25°C:ssa 21 päivän ajan. Esitäytetty ruisku tai kynä tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 21 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos, kertakäyttöinen esitäytetty ruisku

Halimatoz toimitetaan kertakäyttöisessä, kirkkaasta tyyppin I lasista valmistetussa ruiskussa, jossa on kumitulppa ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa on automaattinen neulansuojus, sormituki, kuminen neulan suojakorkki ja muovista valmistettu mäntä. Ruisku sisältää 0,4 ml liuosta.

Pakkaus: 2 esitäytettyä ruiskua läpipainopakkauksessa

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, kertakäyttöinen esitäytetty ruisku

Halimatoz toimitetaan kertakäyttöisessä, kirkkaasta tyyppin I lasista valmistetussa ruiskussa, jossa on kumitulppa ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa on automaattinen neulansuojus, sormituki, kuminen neulan suojakorkki ja muovista valmistettu mäntä. Ruisku sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkaukset: 1 ja 2 esitäytettyä ruiskua läpipainopakkauksessa

Monipakkaus, joka sisältää 6 (kolme 2 ruiskun pakkausta) esitäytettyä ruiskua läpipainopakkauksessa

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, kertakäyttöinen esitäytetty SensoReady-kynä

Halimatoz toimitetaan kolmionmuotoisen, läpinäkyvällä ikkunalla ja etiketillä varustetun kynän (SensoReady-kynä) sisällä olevassa kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyyppin I lasista, ja siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kuminen sisempi neulansuojus ja kumitulppa. Ruisku sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkaukset: 1 ja 2 esitäytettyä kynää

Monipakkaus, joka sisältää 6 (kolme 2 kynän pakkausta) esitäytettyä kynää

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Täydelliset käyttöohjeet on annettu pakkausselosteen kohdassa 7, Käyttöohjeet.

7. MYYNTILUVAN HALTJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos; esitäytetty ruisku, jossa neulansuojus
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos; esitäytetty ruisku, jossa neulansuojus
EU/1/18/1288/001
EU/1/18/1288/002
EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos; esitäytetty kynä
EU/1/18/1288/004
EU/1/18/1288/005
EU/1/18/1288/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 heinäkuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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)

Catalent Biologics
1300 S. Patterson Drive
Bloomington
Indiana
47403
YHDYSVALLAT

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ITÄVALTA

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ITÄVALTA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Potilaskortit (aikuisten ja lasten) sisältävät seuraavat asiat:

- tieto siitä, että Halimatoz-hoito saattaa suurentaa seuraavien riskejä:
 - o infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi
 - o syöpä
 - o hermoston häiriöt
 - o rokotukset

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULOMPI KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

Säilytä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/007 2 esitettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Halimatoz 20 mg
injektio
adalimumab

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SANDOZ a Novartis Division

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

s.c.
20 mg / 0,4 ml

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Halimatoz 20 mg injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULOMPI KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä esitäytetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/001 1 esitäytetty ruisku

EU/1/18/1288/002 2 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULOMPI KOTELO (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (kolme 2 ruiskun pakkausta) esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

Säilytä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/003 6 esitettyä ruiskua (kolme 2 ruiskun pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN SISEMPI KOTELO (EI BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua

Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

Säilytä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/003 6 esitettyä ruiskua (kolme 2 ruiskun pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml
injektio
adalimumab

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SANDOZ a Novartis Division

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

S.C.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Halimatoz 40 mg injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULOMPI KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä (SensoReady)

2 esitäytettyä kynää (SensoReady)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

Säilytä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/004 1 esitäytetty kynä
EU/1/18/1288/005 2 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Halimatoz 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULOMPI KOTELO (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (kolme 2 kynän pakkausta) esitäytettyä kynää (SensoReady)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

Säilytä esitetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/006 6 esitettyä kynää (kolme 2 kynän pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN SISEMPI KOTELO (EI BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä kynää (SensoReady)

Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätymä.

Säilytä esitetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1288/006 6 esitetyä kynää (kolme 2 kynän pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml
injektio
adalimumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Halimatoz-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Sinun tai lapsesi on pidettävä tämä Potilaskortti mukana hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan lapsesi viimeisen Halimatoz-pistoksen jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos lapsellasi ilmenee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Halimatoz on ja mihin sitä käytetään

Halimatozin vaikuttava aine on adalimumabi. Se on elimistön immuuni(puolustus)järjestelmään vaikuttava lääke.

Halimatoz on tarkoitettu seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- läiskäpsoriaasi lapsilla
- Crohnin tauti lapsilla
- ei-tulehdusperäinen uveiitti lapsilla

Halimatozin vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin elimistössä.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF α) -proteiini, jonka pitoisuus elimistössä suurenee edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä. Sitoutumalla TNF α -proteiiniin Halimatoz estää sen toimintaa ja vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka ilmaantuvat yleensä lapsuudessa.

Halimatozia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Lapsellesi saatetaan antaa ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, lapsesi saa Halimatozia moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa hopeanhoitoisen hilseen peittämiä punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskä. 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.

Halimatozia käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja UV-valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Halimatozia käytetään 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon. Lapsellesi saatetaan antaa ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, lapsesi saa Halimatozia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-tulehdusperäinen uveiitti lapsilla

Ei-tulehdusperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Halimatoz vähentää tätä tulehdusta.

Halimatozia käytetään lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-tulehdusperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Lapsellesi saatetaan antaa ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, lapsesi saa Halimatozia sairauden oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi käyttää Halimatoz-valmistetta

Älä käytä Halimatoz-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsellasi on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai jokin muu opportunistinen tulehdus (immuunijärjestelmän heikentymiseen liittyvä epätavallinen tulehdus). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos lapsellasi on tulehduksen oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos lapsellasi on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos lapsellasi 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 Halimatoz-valmistetta.

Allergiset reaktiot

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

Tulehdukset

- Jos lapsellasi on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esimerkiksi säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Halimatozin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Halimatoz saattaa lisätä lapsesi infektiio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos lapsesi keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä tulehdukset saattavat olla hyvin vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin tai muun epätavallisen taudinaiheuttajan aiheuttama tulehdus ja sepsis (verenmyrkytys).
- Tällaiset tulehdukset voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos lapsellasi esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaistuihin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Halimatoz-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii lapsesi tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen lapsen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä lapsen Potilaskorttiin. Jos lapsellasi on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos hän on ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka lapsesi olisi 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 / toistuvat tulehdukset

- Kerro lääkärillesi, jos lapsesi on asunut tai matkustanut alueilla, joilla sienitulehduksia, kuten histoplasmoosia, koksidioosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- Jos lapsellasi on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärillesi, jos lapsesi on B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos hänellä on aktiivinen HBV- tulehdus tai jos epäilet, että HBV-tartunta on hänen kohdallaan mahdollinen. Lääkärin tulisi testata lapsesi HBV-tulehduksen varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-tulehduksen uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos lapsesi käyttää muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Leikkaukset tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi, että lapsesi käyttää Halimatozia, mikäli hän menee leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos lapsellasi on tai hänelle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja suojaavaan kerrokseen, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Halimatoz-hoito hänelle tai voiko hän jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos lapsesi saa oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tiettyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä taudinaiheuttajabakteereja tai -viruksia, eikä niitä saa antaa Halimatoz-hoidon aikana, koska ne voivat aiheuttaa tulehduksia. Kysy neuvoa lääkäritäsi ennen minkään rokotuksen ottamista lapsellesi. On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotusohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Halimatoz-hoidon aloittamista.
- Jos lapsesi käyttää Halimatozia ollessaan raskaana, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada tulehdus noin viiden kuukauden kuluessa viimeisen raskaudenaikaisen Halimatoz-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli lapsellasi on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos lapsellasi on lievä sydämen vajaatoiminta ja hän käyttää Halimatozia, lääkärisi on seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli huomaat lapsellasi uusia sydänvaivoja (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai aikaisemmat vaivat pahenevat, sinun on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Kuume, mustelmat, verenvuoto ja kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat tulehduksia ja pysäyttävät verenvuodon. Jos lapsellasi esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai hän saa helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai jos hän on 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 ja leukemian (syöpiä, joka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen) riski. Jos lapsesi käyttää Halimatozia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärillesi, jos lastasi hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Halimatoz-hoidon lisäksi.
- Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos lapsellesi kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioita tai aiempien ihomuutosten tai -vaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos lapsellasi on keuhkohtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido hänelle.

Autoimmuunisairaudet

- Joskus harvoin Halimatoz-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos lapsellasi ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Halimatozia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia läiskäpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia Crohnin tautia sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua, jos suositeltu annos ei ole 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Halimatoz

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Halimatozia voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettujen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitelääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) kanssa.

Lapsi ei saa käyttää Halimatozia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan tulehdusriskin takia. Adalimumabin ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäyttöä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella, koska se saattaa suurentaa tulehdusten (myös vakavien) ja muiden lääkeyhteisvaikutusten riskiä. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Lapsesi on harkittava ruttavaa raskauden ehkäisyä Halimatoz-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Halimatoz-annoksen jälkeen.
- Jos lapsesi on raskaana, epäilee olevansa raskaana tai suunnittelee raskautta, kysy lääkäriltä neuvua ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Halimatozia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaus tutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnyneiden kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabia.
- Halimatozia voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos lapsesi käytti Halimatozia ollessaan raskaana, vauvalla voi olla korkeampi riski saada tulehdus.
- On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Halimatoz voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Halimatozin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta (vertigo) eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Halimatoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,4 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Halimatoz-valmistetta käytetään

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

Halimatoz-valmistetta on saatavana 40 mg:n kynä sekä 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyt ruiskut, joilla potilaat voivat itse antaa itselleen täyden 20 mg:n tai 40 mg:n annoksen.

Moninivelin lastenreuma		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Läiskäpsoriaasi lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän	Aloitusannos on 40 mg, minkä jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Ei ole.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg – alle 30 kg	Aloitusannos on 20 mg, minkä jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Ei ole.

Crohnin tauti lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), minkä jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg	Aloitusannos on 40 mg, minkä jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

Ei-tulehdusperäinen uveiitti lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa ja antoreitti

Halimatoz pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Halimatozin pistämisestä annetaan kohdassa 7. **Käyttöohjeet.**

Jos käytät enemmän Halimatoz-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Halimatozia vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että lapsesi on saanut enemmän lääkettä kuin hän tarvitsee. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Halimatoz-valmistetta

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

Jos lopetat Halimatoz-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Halimatoz tulee keskustella lapsen lääkärin kanssa. Oireet 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 neljän tai useammankin kuukauden päästä viimeisen Halimatoz-pistoksen jälkeen.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta räsituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- tulehduksen merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammassongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermosto-ongelmien oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kuhmun tai avoimen haavan tai haavauman, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu adalimumabin käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystietulehdukset (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky

- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- 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)
- sukuelintulehdukset
- virtsatietulehdukset
- sienitulehdukset
- niveltulehdukset
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kierto huimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän aiheuttama 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, mikä aiheuttaa paikallista kudosturvotusta)

- kuume
- verihiutale määrän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee;
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- epätavalliset tulehdukset (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat tulehdukset)
- hermostotulehdukset (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietyn tyyppinen ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kaksoiskuvat
- 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 maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (immuunihäiriö, jonka oireita ovat 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. silmän näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-tulehduksen uudelleenaktivoituminen

- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita ja rakkulaihottumaa)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (paikallinen ihoturvotus)
- 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);
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina;
- maksan vajaatoiminta;
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).

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
- alhainen veren kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi 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. Halimatoz-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitäytetty ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit esitäytetyn ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen ruisku on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Halimatoz sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Lastenlääkkeeksi tarkoitettu Halimatoz 20 mg injektioneste, liuos (injektioneste) esitäytetyssä ruiskussa on 0,4 ml kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Halimatoz toimitetaan kirkkaasta tyyppin I lasista valmistetussa kertakäyttöruiskussa, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula ja neulansuojus ja sormituki, kuminen neulan suojakorkki ja muovista valmistettu männän varsi. Ruisku sisältää 0,4 ml liuosta.

Pakkauksessa on 2 esitäytettyä Halimatoz-ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Halimatozia on saatavilla esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä (Sensoready).

Myyntiluvan haltija

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Itävalta

Valmistaja

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

United Kingdom
Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Latvija
Sandoz d.d. Pāršāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

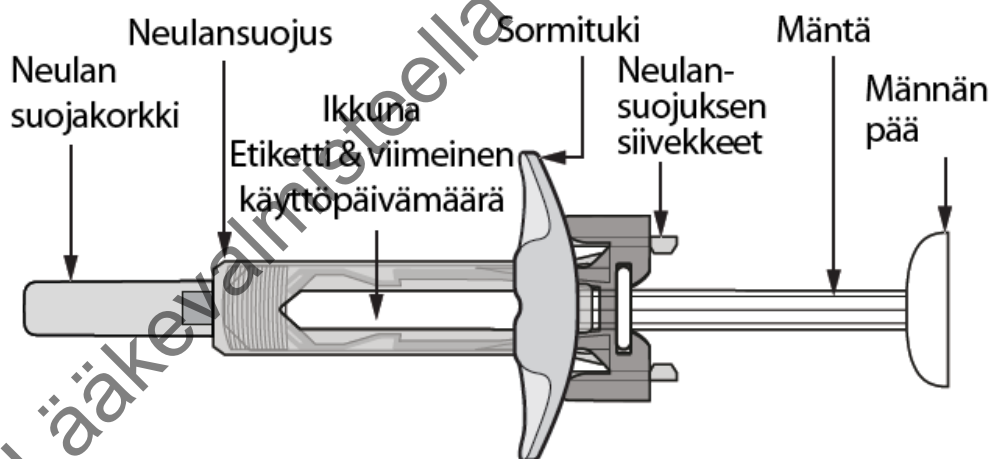
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

On tärkeää, että noudatat näitä ohjeita, jotta vältetään mahdolliset tulehdukset ja varmistetaan lääkkeen oikea käyttö.

Varmista, että olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet ja pystyt noudattamaan niitä, ennen kuin pistät Halimatozia. Terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle, miten Halimatozin valmistelu ja pistäminen tapahtuu oikein, ennen kuin käytät esitäytettyä ruiskua ensimmäisen kerran itse. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Halimatozia sisältävä kertakäyttöinen esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus ja lisättävä sormituki



Kuva A: Halimatozia sisältävä esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus ja lisättävä sormituki

On tärkeää, että:

- **et avaa** ulkopakkausta, ennen kuin olet valmis käyttämään ruiskua.
- **et käytä** ruiskua, jos läpipainopakkauksen sinetit ovat murtuneet, sillä ruiskun käyttäminen ei välttämättä ole turvallista.
- **et koskaan jätä** ruiskua valvomatta paikkaan, jossa joku voisi peukaloida sitä.
- **et ravista** ruiskua.
- **et käytä** ruiskua, jos se pääsee putoamaan ja näyttää vahingoittuneelta tai jos neulan suojakorkki ei ollut paikoillaan.
- **et irrota** neulan suojakorkkia, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

- varot **koskettamasta** neulansuojuksen siivekkeitä ennen käyttöä. Siivekkeiden koskettaminen saattaa aktivoida neulansuojuksen ennenaikaisesti. **Älä irrota** sormitukea ennen pistoksen antamista.
- pistät Halimatozin 15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen, jotta pistos olisi miellyttävämpi.
- hävität käytetyn ruiskun välittömästi käytön jälkeen. **Ruiskua ei saa käyttää uudelleen.** Ks. kohta 4. **Käytettyjen ruiskujen hävittäminen** näiden käyttöohjeiden lopusta.

Miten Halimatozia säilytetään?

- Säilytä ulkopakkauksessaan olevat ruiskut jääkaapissa (2–8°C:ssa).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25°C:ssa) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitäytetty ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistut esitäytetyn ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen ruisku on hävitettävä.
- Säilytä ruiskut alkuperäispakkauksessa, kunnes olet valmis käyttämään niitä. Herkkä valolle.
- Älä säilytä ruiskuja hyvin kuumassa tai kylmässä paikassa.
- Ruiskut eivät saa jäätyä.

Pidä Halimatoz ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

Mitä pistoksen antamiseen tarvitaan?

Aseta seuraavat tarvikkeet puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

Pakkauksessa on mukana seuraavat tarvikkeet:

- Halimatoz esitäytetty ruisku / esitäytetyt ruiskut (ks. kuva A). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg/0,4 ml Halimatozia.

Pakkauksessa ei ole seuraavia tarvikkeita (ks. kuva B).

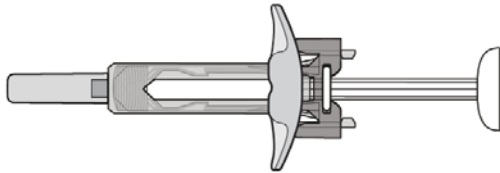
- desinfiointipyyhe
- vanutuppo tai harsotaitos
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia



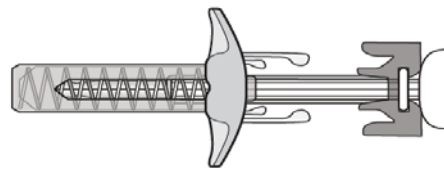
Kuva B: tarvikkeet, joita ei ole pakkauksessa

Ks. kohta 4. **Käytettyjen ruiskujen hävittäminen** näiden käyttöohjeiden lopusta.

Ennen pistoksen antamista



Kuva C: neulansuojus ei ole aktivoitunut – ruisku on käyttövalmis.



Kuva D: neulansuojus on aktivoitunut – älä käytä.

- ☐ Tässä neulansuojus **EI OLE AKTIVOITUNUT**.
- ☐ Ruisku on käyttövalmis (ks. kuva C).

- ☐ Tässä neulansuojus **ON AKTIVOITUNUT**.
- ☐ **ÄLÄ KÄYTÄ** ruiskua (ks. kuva D).

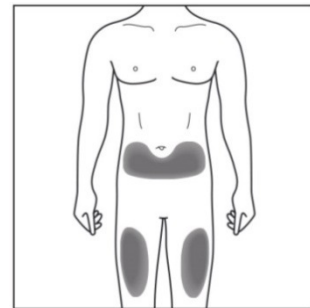
Ruiskun valmistelu

- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota ruiskun sisältävä läpipainopakkaus jääkaapista ja jätä se avaamattomana työtasolle huoneenlämpöön noin 15–30 minuutiksi.
- Ota ruisku läpipainopakkauksesta.
- Tarkista ruiskun ikkuna. Liuoksen tulisi olla väritöntä tai hieman kellertävää ja kirkasta tai hieman opalisovaa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia ja/tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta.
- Älä käytä ruiskua, jos se on rikkoutunut tai jos neulansuojus on aktivoitunut. Palauta ruisku pakkauksessaan apteekkiin.
- Tarkista ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

Käänny apteekkihenkilökunnan puoleen, jos ruisku ei läpäise jotakin yllä mainituista tarkastuksista.

1. Pistoskohdan valitseminen:

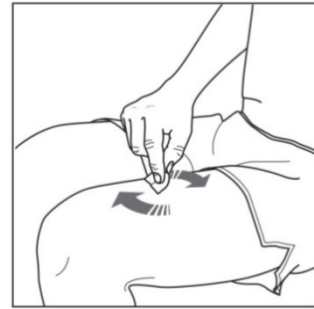
- Suositeltu pistoskohta on etureisi. Voit pistää lääkkeen myös alavatsan alueelle, mutta ei kuitenkaan alle 5 cm:n etäisyydelle navasta (ks. kuva E).
- Vaihda pistoskohtaa aina, kun otat pistoksen.
- Älä pistä lääkettä alueelle, jonka iho aristaa, punoittaa tai hilseilee tai jossa on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joissa on arpia tai raskausarpia. Jos sinulla on psoriaasi, ÄLÄ pistä lääkettä alueille, joissa on psoriaasimuutoksia.



Kuva E: valitse pistoskohta

2. Pistoskohdan puhdistaminen:

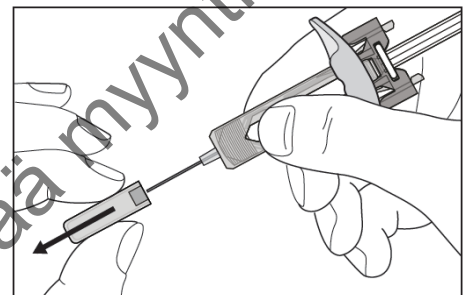
- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörivällä liikkeellä. Anna ihon kuivua, ennen kuin pistät lääkkeen (ks. kuva F).
- Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.



Kuva F: puhdista pistoskohta

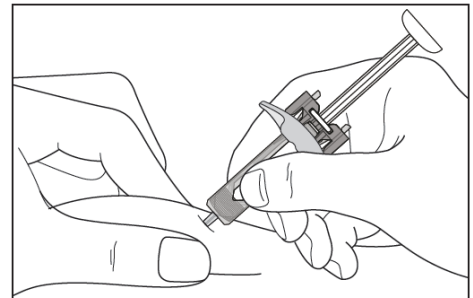
3. Lääkkeen pistäminen:

- Vedä neulan suojakorkki varovasti irti ruiskusta (ks. kuva G).
- Hävitä neulan suojakorkki.
- Neulan kärjessä voi näkyä pisara nestettä. Se on normaalia.



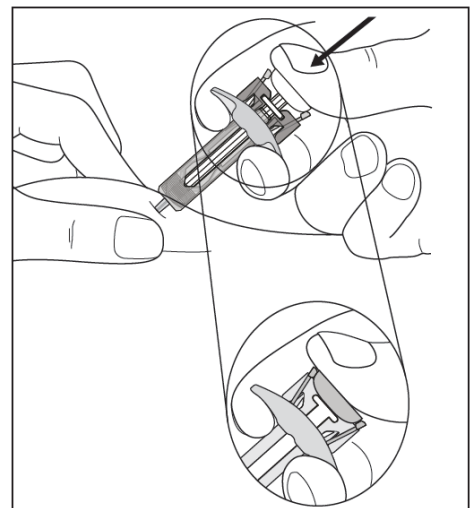
Kuva G: irrota neulan suojakorkki

- Nipistä pistoskohdan iho kevyesti poimulle (ks. kuva H).
- Työnnä neula ihoon ohjeen mukaisesti.
- Työnnä neula kokonaan ihoon. Näin varmistetaan, että saat koko annoksen.



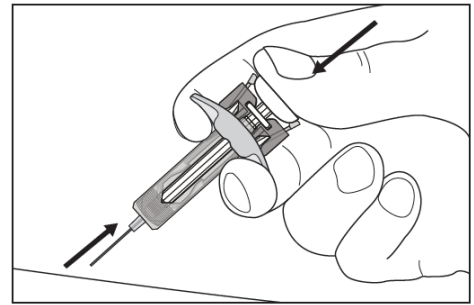
Kuva H: työnnä neula ihoon

- Pitele ruiskua ohjeen mukaisesti (ks. kuva I).
- Paina mäntää hitaasti niin pitkälle kuin se menee, kunnes männän pää on kokonaan neulansuojuksen siivekkeiden välissä.
- Pidä mäntä pohjaan painettuna ja pidä ruisku paikoillaan 5 sekunnin ajan.



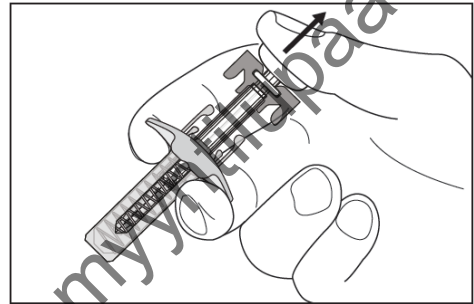
Kuva I: pitele ruiskua näin

- **Pidä mäntä pohjaan painettuna**, vedä neula varovasti suoraan pois pistoskohdasta ja vapauta ihopoimu. (ks. kuva J).



Kuva J: vedä neula suoraan pois ihosta

- Vapauta mäntä hitaasti. Neulan turvasuojus peittää neulan automaattisesti (ks. kuva K).
- Pistoskohdassa voi näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Voit laittaa pistoskohtaan laastarin tarvittaessa.



Kuva K: vapauta mäntä hitaasti

4. Käytettyjen ruiskujen hävittäminen:

- Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (suljettava, pistonkestävä astia). Oman turvallisuutesi ja muiden turvallisuuden takia neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



Jos sinulla on kysyttävää, käänny Halimatoz-hoitoon perehtyneen lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän 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 Halimatoz-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Halimatoz-pistoksesi (tai lapsesi viimeisen Halimatoz-pistoksen) jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Halimatoz on ja mihin sitä käytetään

Halimatozin vaikuttava aine on adalimumabi. Se on elimistön immuuni(puolustus)järjestelmään vaikuttava lääke.

Halimatoz on tarkoitettu seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

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

Halimatozin vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin elimistössä.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF α) -proteiini, jonka pitoisuus elimistössä suurenee edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä. Sitoutumalla TNF α -proteiiniin Halimatoz estää sen toimintaa ja vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Halimatozia 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 ole riittävän tehokkaita, saat nivelreuman hoitoon Halimatozia.

Halimatozia voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Halimatoz voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

Halimatozia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Halimatozia voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka ilmaantuvat yleensä lapsuudessa.

Halimatozia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelinen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia moninivelinen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Halimatozia käytetään aikuisilla näiden tilojen hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa hopeanhohtoisen hilseen peittämiä punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskä. 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.

Halimatozia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Halimatozia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja UV-valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

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

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.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Halimatozia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Halimatozia käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-tulehdusperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-tulehdusperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Halimatoz vähentää tätä tulehdusta.

Halimatozia käytetään

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

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

Älä käytä Halimatoz-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai jokin muu opportunistinen tulehdus (immuunijärjestelmän heikentymiseen liittyvä epätavallinen tulehdus). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- 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 Halimatoz-valmistetta.

Allergiset reaktiot

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

Tulehdukset

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esimerkiksi säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Halimatozin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Halimatoz saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä tulehdukset saattavat olla hyvin vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin tai muun epätavallisen taudinaiheuttajan aiheuttama tulehdus ja sepsis (verenmyrkytys). Tällaiset tulehdukset voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Halimatoz-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten 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 olisit saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuumie) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustaminen / toistuvat tulehdukset

- Kerro lääkärillesi, jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla sienitulehduksia, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- 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-tulehdus tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-tulehduksen varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-tulehduksen 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 tulehdukselle Halimatoz-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla tulehduksen merkkejä Halimatoz-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat tulehduksen merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaukset tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi käyttäväsi Halimatozia, mikäli menet leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja suojaavaan kerrokseen, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Halimatoz-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos saat oireita kuten näkömuutoksia, käsi- ja jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tiettyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä taudinaiheuttajabakteereja tai -viruksia, eikä niitä saa antaa Halimatoz-hoidon aikana, koska ne voivat aiheuttaa tulehduksia. Kysy neuvoa lääkäritäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotusohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Halimatoz-hoidon aloittamista. Jos käytät Halimatozia raskaana ollessasi, vauvallasasi voi olla korkeampi riski saada tulehdus noin viiden kuukauden kuluessa viimeisen raskaudenaikaisen Halimatoz-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkäriille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Halimatozia, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai aikaisemmat vaivat pahenevat, sinun on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Kuume, mustelmat, verenvuoto ja kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat tulehduksia ja pysäyttävät verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai jos 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 ja leukemian (syöpiä, joka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen) riski. Jos käytät Halimatozia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkäriille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Halimatoz-hoidon lisäksi.

- Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioita tai aiempien ihomuutosten tai -vaurioiden 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.

Autoimmuunisairaudet

- Joskus harvoin Halimatoz-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Halimatozia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia läiskäpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia Crohnin tautia sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua, jos suositeltu annos ei ole 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Halimatoz

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

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

Älä käytä Halimatozia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan tulehdusriskin takia. Adalimumabin ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäyttöä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella, koska se saattaa suurentaa tulehdusten (myös vakavien) ja muiden lääkeyhteisvaikutusten riskiä. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Halimatoz-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Halimatoz-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Halimatozia 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 adalimumabia.
- Halimatozia voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytit Halimatozia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tulehdus.
- On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Halimatoz voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää

koneita. Halimatozin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta (vertigo) eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Halimatoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Halimatoz-valmistetta käytetään

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

Halimatoz-valmistetta on saatavana 40 mg:n kynä sekä 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyt ruiskut, joilla potilaat voivat itse antaa itselleen täyden 20 mg:n tai 40 mg:n annoksen.

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko	Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Halimatozin käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Halimatozia voidaan antaa yksinään. Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Halimatozin lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg Halimatozia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Psoriaasi		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Halimatozin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän	Aloitusannos on 40 mg, minkä jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Ei ole.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg – alle 30 kg	Aloitusannos on 20 mg, minkä jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Ei ole.

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annostusta kerran viikossa tai 80 mg:n annostusta joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.	On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhhteella.
12–17-vuotiaat nuoret, paino 30 kg tai enemmän	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon välein alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, 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 ihohuuhhteella.

Crohnin tauti		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injeksiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injeksiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injeksiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injeksiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg kahden viikon välein.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Crohnin tauti lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän	Aloituseros on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloituseroksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg kahden viikon välein.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri saattaa suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg	Aloituseros on 40 mg ja sen jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloituseroksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloituseros on 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Ei-tulehdusperäinen uveitti		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injeksiota) ja sen jälkeen 40 mg kahden viikon välein alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Ei-tulehdusperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Halimatoz-valmisteen kanssa. Halimatoz voidaan antaa myös yksistään. Halimatozin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa ja antoreitti

Halimatoz pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Halimatozin pistämisestä annetaan kohdassa 7. **Käyttöohjeet.**

Jos käytät enemmän Halimatoz-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Halimatozia vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin tarvitset. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Halimatoz-valmistetta

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

Jos lopetat Halimatoz-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Halimatoz 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 neljän tai useammankin kuukauden päästä viimeisen Halimatoz-pistoksen jälkeen.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- 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:

- tulehduksen merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermosto-ongelmien oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kuhmun tai avoimen haavan tai haavauman, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu adalimumabin käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystietulehdukset (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- 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)
- sukelintulehdukset
- virtsatietulehdukset
- sienitulehdukset
- niveltulehdukset
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni

- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän aiheuttama 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 (nesteiden kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa paikallista kudosturvotusta)
- kuume
- verihiutale määrän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee;
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- epätavalliset tulehdukset (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat tulehdukset)
- hermostotulehdukset (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietyn tyyppinen ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kaksoiskuvat
- 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 maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (immuunihäiriö, jonka oireita ovat 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. silmän näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-tulehduksen uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita ja rakkulaihottumaa)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punaviihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (paikallinen ihoturvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulyymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä);
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi);
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina;
- maksan vajaatoiminta;
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).

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
- alhainen veren kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Halimatoz-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitötetty ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit esitötetyn ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen ruisku on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Halimatoz sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos (injektioneste) esitäytetyssä ruiskussa on 0,8 ml kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Halimatoz toimitetaan kirkkaasta tyyppin I lasista valmistetussa kertakäyttöruiskussa, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula ja neulansuojus ja sormituki, kuminen neulan suojakorkki ja muovista valmistettu männän varsi. Ruisku sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkauksessa on 1 tai 2 esitäytettyä Halimatoz-ruiskua.

Monipakkauksessa on 6 (kolme 2 ruiskun pakkausta) esitäytettyä Halimatoz-ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Halimatozia on saatavilla esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä (SensoReady).

Myyntiluvan haltija

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Itävalta

Valmistaja

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

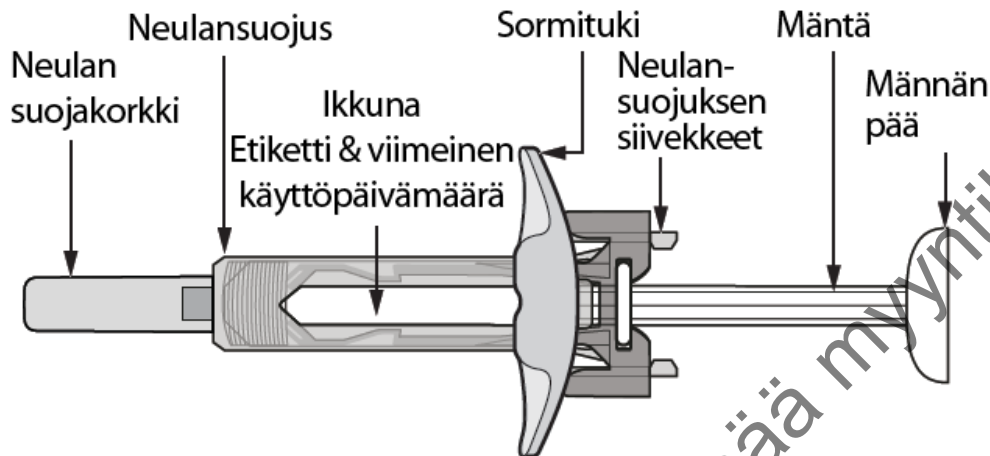
7. Käyttöohjeet

On tärkeää, että noudatat näitä ohjeita, jotta vältetään mahdolliset tulehdukset ja varmistetaan lääkkeen

oikea käyttö.

Varmista, että olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet ja pystyt noudattamaan niitä, ennen kuin pistät Halimatozia. Terveystieteiden ammattilainen näyttää sinulle, miten Halimatozin valmistelu ja pistäminen tapahtuu oikein, ennen kuin käytät esitaytettua ruiskua ensimmäisen kerran itse. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveystieteiden ammattilaisen puoleen.

Halimatozia sisältävä kertakäyttöinen esitaytettu ruisku, jossa on neulansuojus ja lisätyvä sormituki



Kuva A: Halimatozia sisältävä esitaytettu ruisku, jossa on neulansuojus ja lisätyvä sormituki

On tärkeää, että:

- **et avaa** ulkopakkausta, ennen kuin olet valmis käyttämään ruiskua.
- **et käytä** ruiskua, jos läpipainopakkauksen sinetit ovat murtuneet, sillä ruiskun käyttäminen ei välttämättä ole turvallista.
- **et koskaan jätä** ruiskua valvomatta paikkaan, jossa joku voisi peukaloida sitä.
- **et ravista** ruiskua.
- **et käytä** ruiskua, jos se pääsee putoamaan ja näyttää vahingoittuneelta tai jos neulan suojakorkki ei ollut paikoillaan.
- **et irrota** neulan suojakorkkia, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- varot **koskettamasta** neulansuojuksen siivekkeitä ennen käyttöä. Siivekkeiden koskettaminen saattaa aktivoida neulansuojuksen ennenaikaisesti. **Älä irrota** sormitukea ennen pistoksen antamista.
- pistät Halimatozin 15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen, jotta pistos olisi miellyttävämpi.
- hävität käytetyn ruiskun välittömästi käytön jälkeen. **Ruiskua ei saa käyttää uudelleen.** Ks. kohta 4. **Käytettyjen ruiskujen hävittäminen** näiden käyttöohjeiden lopusta.

Miten Halimatozia säilytetään?

- Säilytä ulkopakkauksessaan olevat ruiskut jääkaapissa (2–8°C:ssa).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25°C:ssa) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitaytettu ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit esitaytetyt ruiskut jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen ruisku on hävitettävä.
- Säilytä ruiskut alkuperäispakkauksessa, kunnes olet valmis käyttämään niitä. Herkkä valolle.
- Älä säilytä ruiskuja hyvin kuumassa tai kylmässä paikassa.
- Ruiskut eivät saa jäätä.

Pidä Halimatoz ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

Mitä pistoksen antamiseen tarvitaan?

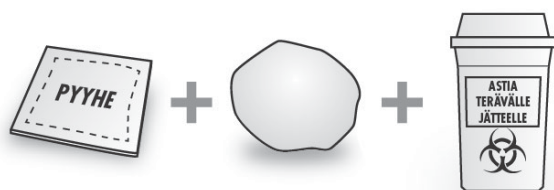
Aseta seuraavat tarvikkeet puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

Pakkauksessa on mukana seuraavat tarvikkeet:

- Halimatoz esitäytetty ruisku / esitäytetty ruiskut (ks. kuva A). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg/0,8 ml Halimatozia.

Pakkauksessa ei ole seuraavia tarvikkeita (ks. kuva B):

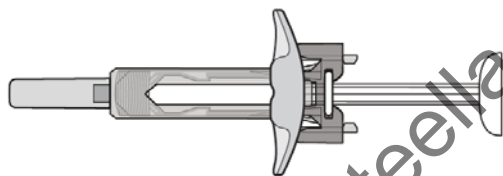
- desinfiointipyyhe
- vanutuppo tai harsotaitos
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia



Kuva B: tarvikkeet, joita ei ole pakkauksessa

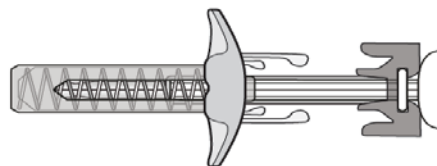
Ks. kohta 4. **Käytettyjen ruiskujen hävittäminen** näiden käyttöohjeiden lopusta.

Ennen pistoksen antamista



Kuva C: neulansuojus ei ole aktivoitunut – ruisku on käyttövalmis.

- ☐ Tässä neulansuojus **EI OLE AKTIVOITUNUT**.
- ☐ Ruisku on käyttövalmis (ks. kuva C).



Kuva D: neulansuojus on aktivoitunut – älä käytä.

- ☐ Tässä neulansuojus **ON AKTIVOITUNUT**.
- ☐ **ÄLÄ KÄYTÄ** ruiskua (ks. kuva D).

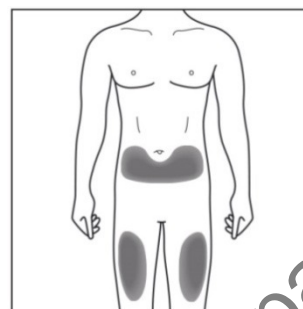
Ruiskun valmistelu

- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota ruiskun sisältävä läpipainopakkaus jääkaapista ja jätä se avaamattomana työtasolle huoneenlämpöön noin 15–30 minuutiksi.
- Ota ruisku läpipainopakkauksesta.
- Tarkista ruiskun ikkuna. Liuoksen tulisi olla väritöntä tai hieman kellertävää ja kirkasta tai hieman opalisovaa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia ja/tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta.
- Älä käytä ruiskua, jos se on rikkoutunut tai jos neulansuojus on aktivoitunut. Palauta ruisku pakkauksessaan apteekkiin.
- Tarkista ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

Käänny apteekkihenkilökunnan puoleen, jos ruisku ei läpäise jotakin yllä mainituista tarkastuksista.

1. Pistoskohdan valitseminen:

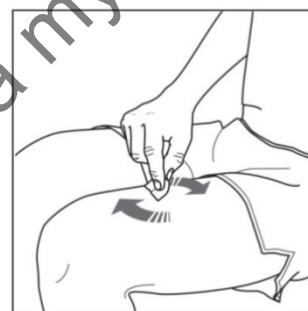
- Suositeltu pistoskohta on etureisi. Voit pistää lääkkeen myös alavatsan alueelle, mutta ei kuitenkaan alle 5 cm:n etäisyydelle navasta (ks. kuva E).
- Vaihda pistoskohtaa aina, kun otat pistoksen.
- Älä pistä lääkettä alueelle, jonka iho aristaa, punoittaa tai hilseilee tai jossa on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joissa on arpia tai raskausarpia. Jos sinulla on psoriaasi, ÄLÄ pistä lääkettä alueille, joissa on psoriaasimuutoksia.



Kuva E: valitse pistoskohta

2. Pistoskohdan puhdistaminen:

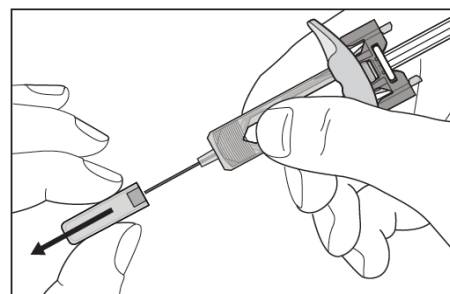
- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörivällä liikkeellä. Anna ihon kuivua, ennen kuin pistät lääkkeen (ks. kuva F).
- Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.



Kuva F: puhdista pistoskohta

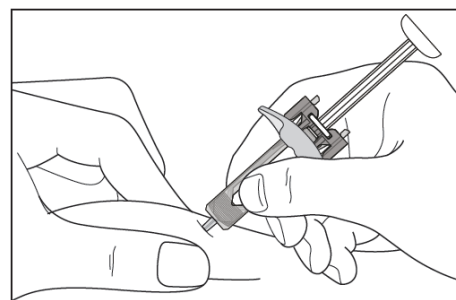
3. Lääkkeen pistäminen:

- Vedä neulan suojakorkki varovasti irti ruiskusta (ks. kuva G).
- Hävitä neulan suojakorkki.
- Neulan kärjessä voi näkyä pisara nestettä. Se on normaalia.



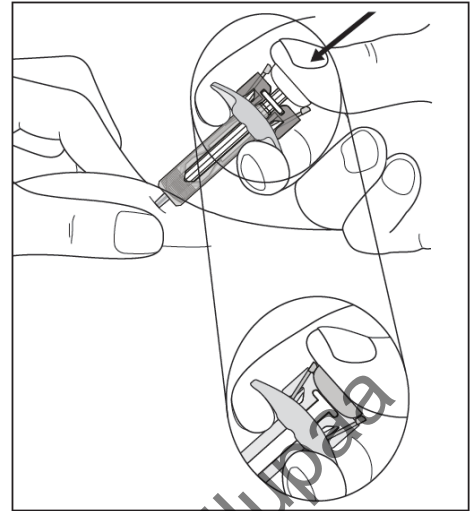
Kuva G: irrota neulan suojakorkki

- Nipistä pistoskohdan iho kevyesti poimulle (ks. kuva H).
- Työnnä neula ihoon ohjeen mukaisesti.
- Työnnä neula kokonaan ihoon. Näin varmistetaan, että saat koko annoksen.



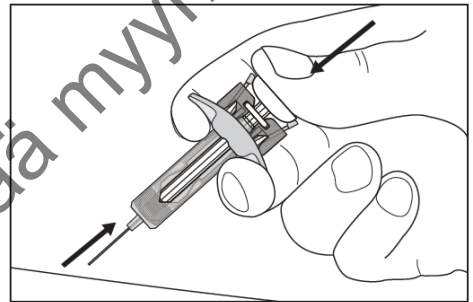
Kuva H: työnnä neula ihoon

- Pitele ruiskua ohjeen mukaisesti (ks. kuva I).
- Paina mäntää hitaasti niin pitkälle kuin se menee, kunnes männän pää on kokonaan neulansuojuksen siivekkeiden välissä.
- Pidä mäntä pohjaan painettuna ja pidä ruisku paikoillaan 5 sekunnin ajan.



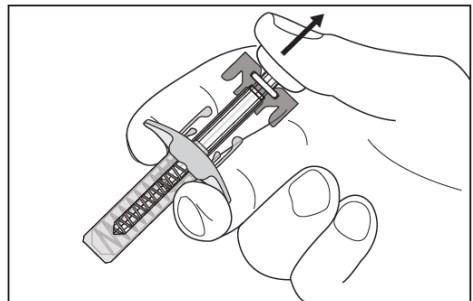
Kuva I: pitele ruiskua näin

- **Pidä mäntä pohjaan painettuna**, vedä neula varovasti suoraan pois pistoskohdasta ja vapauta ihopoimu. (ks. kuva J).



Kuva J: vedä neula suoraan pois ihosta

- Vapauta mäntä hitaasti. Neulan turvasuojus peittää neulan automaattisesti (ks. kuva K).
- Pistoskohdassa voi näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Voit laittaa pistoskohtaan laastarin tarvittaessa.



Kuva K: vapauta mäntä hitaasti

4. Käytettyjen ruiskujen hävittäminen:

- Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (suljettava, pistonkestävä astia). Oman turvallisuutesi ja muiden turvallisuuden takia neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



Jos sinulla on kysyttävää, käänny Halimatoz-hoitoon perehtyneen lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän 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 Halimatoz-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Halimatoz-pistoksesi (tai lapsesi viimeisen Halimatoz-pistoksen) jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Halimatoz on ja mihin sitä käytetään

Halimatozin vaikuttava aine on adalimumabi. Se on elimistön immuuni(puolustus)järjestelmään vaikuttava lääke.

Halimatoz on tarkoitettu seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- niveltreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- HS-tauti
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus ja
- ei-tulehdusperäinen uveitti.

Halimatozin vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin elimistössä.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF α) -proteiini, jonka pitoisuus elimistössä suurenee edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä. Sitoutumalla TNF α -proteiiniin Halimatoz estää sen toimintaa ja vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Halimatozia 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 ole riittävän tehokkaita, saat nivelreuman hoitoon Halimatozia.

Halimatozia voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Halimatoz voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

Halimatozia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Halimatozia voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka ilmaantuvat yleensä lapsuudessa.

Halimatozia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moniniveli­sen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia moniniveli­sen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Halimatozia käytetään aikuisilla näiden tilojen hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa hopeanhohtoisen hilseen peittämiä punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskäiä. 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.

Halimatozia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Halimatozia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja UV-valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

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

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.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Halimatozia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Halimatozia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Halimatozia käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita, saat Halimatozia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-tulehdusperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-tulehdusperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Halimatoz vähentää tätä tulehdusta.

Halimatozia käytetään

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

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

Älä käytä Halimatoz-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai jokin muu opportunistinen tulehdus (immuunijärjestelmän heikentymiseen liittyvä epätavallinen tulehdus). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).

- 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 Halimatoz-valmistetta.

Allergiset reaktiot

- Jos sinulla on allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Halimatozin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi, sillä tällaiset reaktiot voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esimerkiksi säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Halimatozin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Halimatoz saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä tulehdukset saattavat olla hyvin vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin tai muun epätavallisen taudinaiheuttajan aiheuttama tulehdus ja sepsis (verenmyrkytys). Tällaiset tulehdukset voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Halimatoz-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata Potilaskorttiin. 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 olisit 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 / toistuvat tulehdukset

- Kerro lääkärillesi, jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla sienitulehduksia, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- 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-tulehdus tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-tulehduksen varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-tulehduksen 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 tulehdukselle Halimatoz-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla tulehduksen merkkejä Halimatoz-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat tulehduksen merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaukset tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi käyttäväsi Halimatozia, mikäli menet leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Halimatozin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja suojaavaan kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Halimatoz-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos saat oireita kuten näkömuutoksia, käsi- tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tiedetyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä taudinaiheuttajabakteereja tai -viruksia, eikä niitä saa antaa Halimatoz-hoidon aikana, koska ne voivat aiheuttaa tulehduksia. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotusohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Halimatoz-hoidon aloittamista. Jos käytät Halimatozia raskaana ollessasi, vauvallasasi voi olla korkeampi riski saada tulehdus noin viiden kuukauden kuluessa viimeisen raskaudenaikaisen Halimatoz-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Halimatozia, lääkärisi on seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) tai aikaisemmat vaivat pahenevat, sinun on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Kuume, mustelmat, verenvuoto ja kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat tulehduksia ja pysäyttävät verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai jos 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 ja leukemian (syöpiä, joka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen) riski. Jos käytät Halimatozia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Halimatoz-hoidon lisäksi.

- Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioita tai aiempien ihomuutosten tai -vaurioiden 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.

Autoimmuunisairaudet

- Joskus harvoin Halimatoz-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Halimatozia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia läiskäpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Halimatozia Crohnin tautia sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitötettyä kynää, jos suositeltu annos ei ole 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Halimatoz

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

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

Älä käytä Halimatozia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan tulehdusriskin takia. Adalimumabin ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäyttöä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella, koska se saattaa suurentaa tulehdusten (myös vakavien) ja muiden lääkeyhteisvaikutusten riskiä. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Halimatoz-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Halimatoz-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Halimatozia 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 adalimumabia.
- Halimatozia voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytit Halimatozia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tulehdus.
- On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Halimatozia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Halimatoz voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää

koneita. Halimatozin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta (vertigo) eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Halimatoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Halimatoz-valmistetta käytetään

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

Halimatoz-valmistetta on saatavana 40 mg:n kynä sekä 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyt ruiskut, joilla potilaat voivat itse antaa itselleen täyden 20 mg:n tai 40 mg:n annoksen.

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko	Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Halimatozin käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Halimatozia voidaan antaa yksinään. Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Halimatozin lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg Halimatozia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelin lastenreuma		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Ei ole.
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg – alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Ei ole.

Psoriaasi		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Halimatozin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän	Aloitusannos on 40 mg, minkä jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Ei ole.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg – alle 30 kg	Aloitusannos on 20 mg, minkä jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Ei ole.

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirytään käyttämään 40 mg:n annostusta kerran viikossa tai 80 mg:n annostusta joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.	On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhdeella.
12–17-vuotiaat nuoret, paino 30 kg tai enemmän	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon välein alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, 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 ihohuuhdeella.

Crohnin tauti		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg kahden viikon välein.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Crohnin tauti lapsilla		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän	Aloituseros on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloituseroksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg kahden viikon välein.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri saattaa suurentaa annostusta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg	Aloituseros on 40 mg ja sen jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloituseroksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lapsen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloituseros on 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä). Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Ei-tulehdusperäinen uveitti		
Ikä ja paino	Miten paljon otetaan ja kuinka usein?	Huomautukset
Aikuiset	Aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injeksiota) ja sen jälkeen 40 mg kahden viikon välein alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Ei-tulehdusperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Halimatoz-valmisteen kanssa. Halimatoz voidaan antaa myös yksistään. Halimatozin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.
Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa	Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa ja antoreitti

Halimatoz pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Halimatozin pistämisestä annetaan kohdassa 7. **Käyttöohjeet.**

Jos käytät enemmän Halimatoz-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Halimatozia vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin tarvitset. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Halimatoz-valmistetta

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

Jos lopetat Halimatoz-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Halimatoz 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 keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä neljän tai useammankin kuukauden päästä viimeisen Halimatoz-pistoksen jälkeen.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- 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:

- tulehduksen merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia tai kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermosto-ongelmien oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kuuman tai avoimen haavan tai haavauman, joka ei parane kunnolla
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu adalimumabin käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystietulehdukset (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- 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)
- sukelintulehdukset
- virtsatietulehdukset
- sienitulehdukset
- niveltulehdukset
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni

- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän aiheuttama 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 (nesteiden kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa paikallista kudosturvotusta)
- kuume
- verihiutale määrän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- epätavalliset tulehdukset (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat tulehdukset)
- hermostotulehdukset (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietyn tyyppinen ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kaksoiskuvat
- 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 (nesteiden epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkikipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasvan kertyminen maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (immuunihäiriö, jonka oireita ovat 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. silmän näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-tulehdukset uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita ja rakkulaihottumaa)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punaviihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (paikallinen ihoturvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulyymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina;
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).

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. Halimatoz-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätä. Ei saa ravistaa.

Säilytä esitätetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitätetty kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit esitätetyn kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen kynä on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Halimatoz sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat adipiinihappo, sitruunahappomonohydraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Halimatoz 40 mg injektioneste, liuos (injektioneste) esitäytetyssä kynässä on 0,8 ml kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Halimatoz toimitetaan kolmionmuotoisen, läpinäkyvällä ikkunalla ja etiketillä varustetun kynän (SensoReady) sisällä olevassa kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, ja siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula ja kuminen sisempi neulansuojus. Kynä sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkauksessa on 1 tai 2 esitäytettyä Halimatoz-kynää.

Monipakkauksessa on 6 (kolme 2 kynän pakkausta) esitäytettyä Halimatoz-kynää

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Halimatozia on saatavilla esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä (SensoReady).

Myyntiluvan haltija

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Itävalta

Valmistaja

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

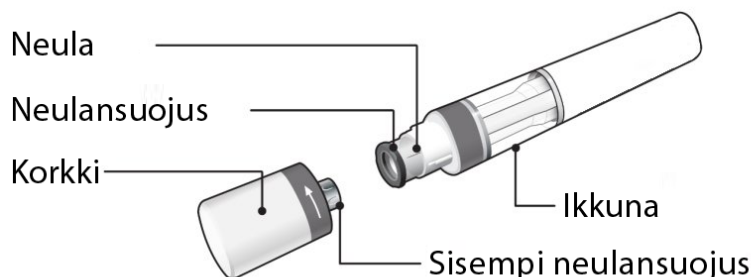
7. Käyttöohjeet

On tärkeää, että noudatat näitä ohjeita, jotta vältetään mahdolliset tulehdukset ja varmistetaan lääkkeen

oikea käyttö.

Varmista, että olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet ja pystyt noudattamaan niitä, ennen kuin pistät Halimatozia. Terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle, miten Halimatozin valmistelu ja pistäminen tapahtuu oikein, ennen kuin käytät esitäytettyä kynää ensimmäisen kerran itse. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Halimatozia sisältävä kertakäyttöinen esitäytetty SensoReady-kynä



Kuva A: Halimatozia sisältävän SensoReady-kynän osat

Kuvassa A kynästä on irrotettu korkki. **Älä** irrota korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

On tärkeää, että:

- **et avaa** ulkopakkausta, ennen kuin olet valmis käyttämään kynää.
- **et käytä** kynää, jos ulkopakkauksen sinetti tai kynän turvasinetti on murtunut.
- **et koskaan jätä** kynää valvomatta paikkaan, jossa joku voisi peukaloida sitä.
- **et ravista** kynää.
- **et käytä** kynää, jos se pääsee putoamaan ja näyttää vahingoittuneelta tai jos korkki ei ollut paikoillaan.
- pistät Halimatozin 15–30 minuuttia jääkaapista ottamisen jälkeen, jotta pistos olisi miellyttävämpi.
- hävität käytetyn kynän välittömästi käytön jälkeen. **Kynää ei saa käyttää uudelleen.** Ks. kohta 8. **Käytettyjen kynien hävittäminen** näiden käyttöohjeiden lopusta.

Miten kynää säilytetään?

- Säilytä ulkopakkauksessaan olevat kynät jääkaapissa (2–8°C:ssa).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Halimatozia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25°C:ssa) enintään 21 päivää – suojaathan sen valolta. Kun esitäytetty kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista huoneenlämmössä säilytettäväksi, **se on käytettävä 21 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin myöhemmin jääkaappiin. Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit esitäytetyn kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen kynä on hävitettävä.
- Säilytä kynä alkuperäispakkauksessa, kunnes olet valmis käyttämään sitä. Herkkä valolle.
- Älä säilytä kynää hyvin kuumassa tai kylmässä paikassa.
- Kynä ei saa jäätyä.

Pidä Halimatoz ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

Mitä pistoksen antamiseen tarvitaan?

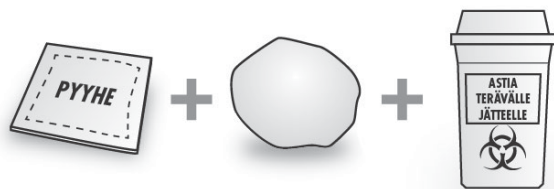
Aseta seuraavat tarvikkeet puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

Pakkauksessa on mukana seuraavat tarvikkeet:

- Halimatozia sisältävä esitäytetty SensoReady-kynä (ks. kuva A). Yksi kynä sisältää 40 mg/0,8 ml Halimatozia.

Pakkauksessa ei ole seuraavia tarvikkeita (ks. kuva B):

- desinfiointipyyhe
- vanutuppo tai harsotaitos
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia



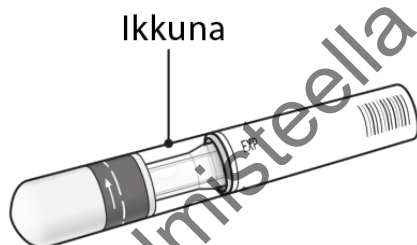
Kuva B: tarvikkeet, joita ei ole pakkauksessa

Ks. kohta 8. Käytettyjen kynien hävittäminen näiden käyttöohjeiden lopusta.

Ennen pistoksen antamista

Kynän valmistelu

- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota kynä jääkaapista huoneenlämpöön noin 15–30 minuutiksi ennen kuin pistät Halimatozia.
- Tarkista kynän ikkuna. Liuoksen tulisi olla väritöntä tai hieman kellertävää ja kirkasta tai hieman opalisoivaa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia ja/tai värimuutoksia, sitä **ei saa käyttää**. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta.



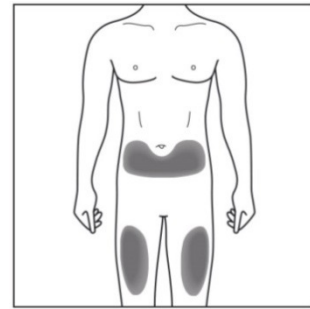
Kuva C: Pistosta edeltävät turvatarkastukset

- Tarkista kynän viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- Älä käytä, jos turvasinetti on murtunut.

Käänny apteekkihenkilökunnan puoleen, jos kynä ei läpäise jotakin yllä mainituista tarkastuksista.

1. Pistoskohdan valitseminen:

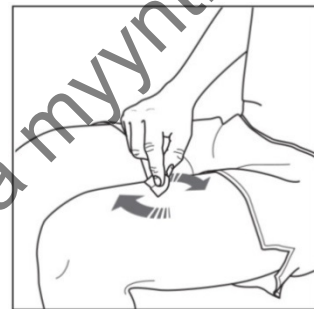
- Suositeltu pistoskohta on etureisi. Voit pistää lääkkeen myös alavatsan alueelle, mutta ei kuitenkaan alle 5 cm:n etäisyydelle navasta (ks. kuva D).
- Vaihda pistoskohtaa aina, kun otat pistoksen.
- Älä pistä lääkettä alueelle, jonka iho aristaa, punoittaa tai hilseilee tai jossa on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joissa on arpia tai raskausarpia. Jos sinulla on psoriaasi, ÄLÄ pistä lääkettä alueille, joissa on psoriaasimuutoksia.



Kuva D: valitse pistoskohta

2. Pistoskohdan puhdistaminen:

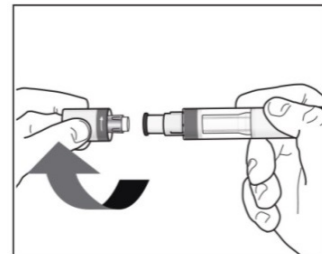
- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörittäen liikkeellä. Anna ihon kuivua, ennen kuin pistät lääkkeen (ks. kuva E).
- Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.



Kuva E: puhdista pistoskohta

3. Kynän korkin irrottaminen:

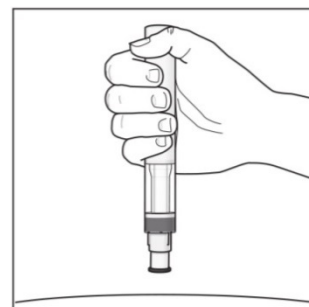
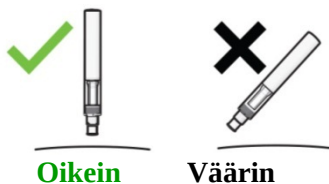
- Irrota korkki vasta, kun olet valmis käyttämään kynää.
- Irrota korkki kiertämällä sitä ruoltien osoittamaan suuntaan (ks. Kuva F).
- Kun korkki on irrotettu, hävitä se. **Älä yritä kiinnittää korkkia takaisin kynään.**
- Käytä kynää 5 minuutin kuluessa korkin irrottamisesta.
- Neulan kärjessä voi näkyä muutama pisara nestettä. Se on normaalia.



Kuva F: irrota korkki

4. Kynän piteleminen:

- Pidä kynää 90 asteen kulmassa puhdistettuun pistoskohtaan nähden (ks. kuva G).



Kuva G: pitele kynää näin

Pistos

Lue tämä ennen pistoksen antamista

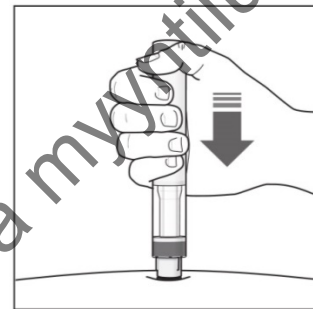
Pistosta antaessasi kuulet **kaksi äänekästä naksahdusta**:

- o **Ensimmäinen naksahdus** tarkoittaa, että pistoksen antaminen **on alkanut**.
- o Useita sekunteja myöhemmin kuuluva **toinen naksahdus** tarkoittaa, että pistos on **melkein** annettu.

Sinun on pidettävä kynä tiukasti ihoa vasten painettuna, kunnes **vihreä osoitin** täyttää koko ikkunan ja lakkaa liikkumasta.

5. Pistoksen aloittaminen:

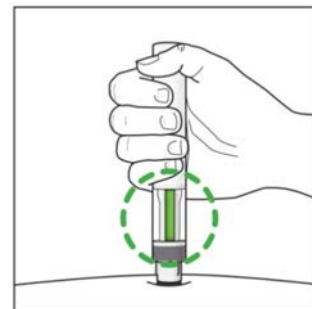
- Aloita pistoksen antaminen painamalla kynä tiukasti ihoa vasten (ks. kuva H).
- **Ensimmäinen naksahdus** tarkoittaa, että pistoksen antaminen on alkanut.
- **Pidä** kynä tiukasti ihoa vasten painettuna.
- **Vihreä osoitin** kertoo, missä vaiheessa pistoksen antaminen on.



Kuva H: aloita pistoksen antaminen

6. Pistoksen päättäminen:

- Odota, kunnes kuulet **toisen naksahduksen**. Se tarkoittaa, että pistos on **melkein** annettu.
- Tarkista, että **vihreä osoitin** täyttää ikkunan kokonaan ja on lakannut liikkumasta (ks. kuva I).
- Nyt voit nostaa kynän ihosta.

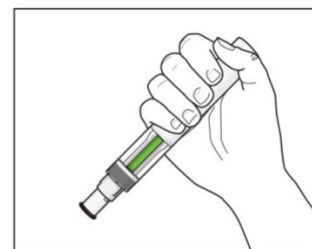


Kuva I: anna pistos loppuun

Pistoksen jälkeen

7. Tarkista, että vihreä osoitin täyttää koko ikkunan (ks. kuva J):

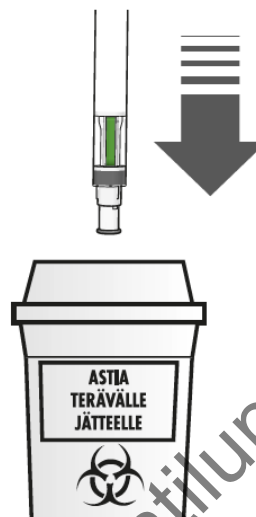
- Se tarkoittaa, että lääke on annettu. Jos et näe vihreää osoitinta, ota yhteys lääkäriin.
- Pistoskohdassa voi näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Voit laittaa pistoskohtaan laastarin tarvittaessa.



Kuva J: tarkista vihreä osoitin

8. Käytettyjen kynien hävittäminen:

- Laita käytetyt kynät terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (suljettava, pistonkestävä astia). Oman turvallisuutesi ja muiden turvallisuuden takia kyniä ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



Jos sinulla on kysyttävää, käänny Halimatoz-hoitoon perehtyneen lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa