

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Imraldi 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).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 20,0 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)
Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleanruskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Nivelreuma

Imraldi-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

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

Imraldi 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

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

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Uveiitti

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

Uveiitti lapsilla

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

4.2. Annostus ja antotapa

Imraldi-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Imraldi-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Imraldi-hoitoa saaville potilaille on annettava Potilaskortti.

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

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

Jos vaste Imraldi-annostukselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annoksen nostaminen 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.

Käytön keskeyttäminen

Imraldi-valmisteen käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

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

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

Imraldi-valmisteen 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 Imraldi-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 Imraldi-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Imraldi-annoksen nostamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annoksen nostamisen jälkeen, viikoittaisen 40 mg annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annos myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Imraldi-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 Imraldi-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 Imraldi-valmistetta viikolla 0 (joko neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Uveiitti

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

Pediatriiset potilaat

Esitäytetty Imraldi-ruisku ja esitäytetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitäytettyä Imraldi-ruiskua tai esitäytettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatriisille potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1. Imraldi-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 tämän käyttöaiheen hoidossa.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Imraldi-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 sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Imraldi annostellaan injektiona ihon alle.

Taulukko 3. Imraldi-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg-< 30 kg	Aloituserä 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloituserästä.
≥ 30 kg	Aloituserä 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloituserästä.

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

Jos uusintahoidon Imraldi-valmisteella on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriassa läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

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

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

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

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg:n Imraldi-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annoksen nostamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoidon voidaan tarvittaessa jatkaa Imraldi-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Imraldi-hoidon aikana.

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

Jos hoito on keskeytettävä, Imraldi voidaan aloittaa uudelleen tarvittaessa.

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Imraldi-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituseros	Ylläpito annos alkaen viikolta 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2 <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä hättätapahtumariski voi olla suurempi.</p>	20 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2 <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä hättätapahtumariski voi olla suurempi.</p>	40 mg joka toinen viikko

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen nostamisesta:

- < 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 < 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5. Imraldi-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituseros	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja • 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio) 	• 40 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja • 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) 	• 80 mg joka toinen viikk

* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Imraldi-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä ylläpitoannoksella.

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

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

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

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

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

Uveiitti lapsilla

Uveittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu Imraldi-kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Imraldi pistetään injektiona ihon alle.

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

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

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

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

Antotapa

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

Saatavana ovat 40 mg:n esitäytetty ruisku ja esitäytetty kynä potilaskäyttöön täyden 40 mg:n annoksen pistämistä varten.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Imraldi-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 tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Imraldi-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Imraldi-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Imraldi-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 Imraldi-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Imraldi-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä

sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen Imraldi-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

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

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-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoidosta (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-antagonistihoidosta.

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

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

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

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti,

infliksiabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkohtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF α -salpaajan antaminen

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

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

Leikkaus

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

Ohutsuolitukos

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku / esitäytetty kynä. Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Imraldi-valmisteen 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 Imraldi-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Imraldi-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

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei prekliinistä 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 infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Imraldi-valmisteen 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 yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai 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 infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

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

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomia).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ 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 haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7
Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. <i>Coccidioides</i> -infektiot, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko- kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tunteeton	Hepatospleeninen T-solulyymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾ , Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, hermojuuren 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, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinaiset	Sydämenpysähdys
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, kuumat aallot, hematooma
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai pahaneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopecia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajakälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden pahaneminen ¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini- fosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyyysi, systeminen 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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu ²⁾
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili 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.

Infektiot

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa 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. Ulseratiivista koliittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveittia 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, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveitti. 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 melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

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

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

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

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

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–<4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista $\geq 3 \times \text{ULN}$.

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, minkä jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveiittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

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

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu

myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen 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:n 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 8.

Taulukko 8
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:n kuluttua	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 kk:n kuluttua	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 kk:n kuluttua	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	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

- Ei käytettävissä

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

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n 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:n 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 9).

Taulukko 9
ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	MTX N = 257	Adali- mumabi N = 274	Adalimumabi/MT X 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-Whitneyn U -testillä).

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

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

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg 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 < 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 alunperin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

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

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkokäytöksessä 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:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

Taulukko 10
Radiologiset keskiarvomutokset 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

^d Joint Space Narrowing

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

Taulukko 11
Radiologiset keskiarvomutokset 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	< 0,001
Eroosioaste	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Nivelraon madaltuma	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Avoimessa nivelreuman jatkokäytöksessä 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

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli 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 vitaliteettiosuuden 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 adalimumabihoidon 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.

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 %), siirtyivät 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 12).

Taulukko 12 **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) mitattuna.

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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 adalimumab-hoidon aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

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

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkuvaiheen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabihoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen

spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

Taulukko 13
Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I tutkimuksessa

Kaksoissokkovihe Vaste viikolla 12	Lume 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 lume ja N = 87 adalimumabi

^f herkkä CRP-määritys (mg/l)

^g N = 73 lume ja N = 70 adalimumabi

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 lume ja adalimumabi

^j N = 82 lume ja N = 85 adalimumabi

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

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

Inflammaation esto

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

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

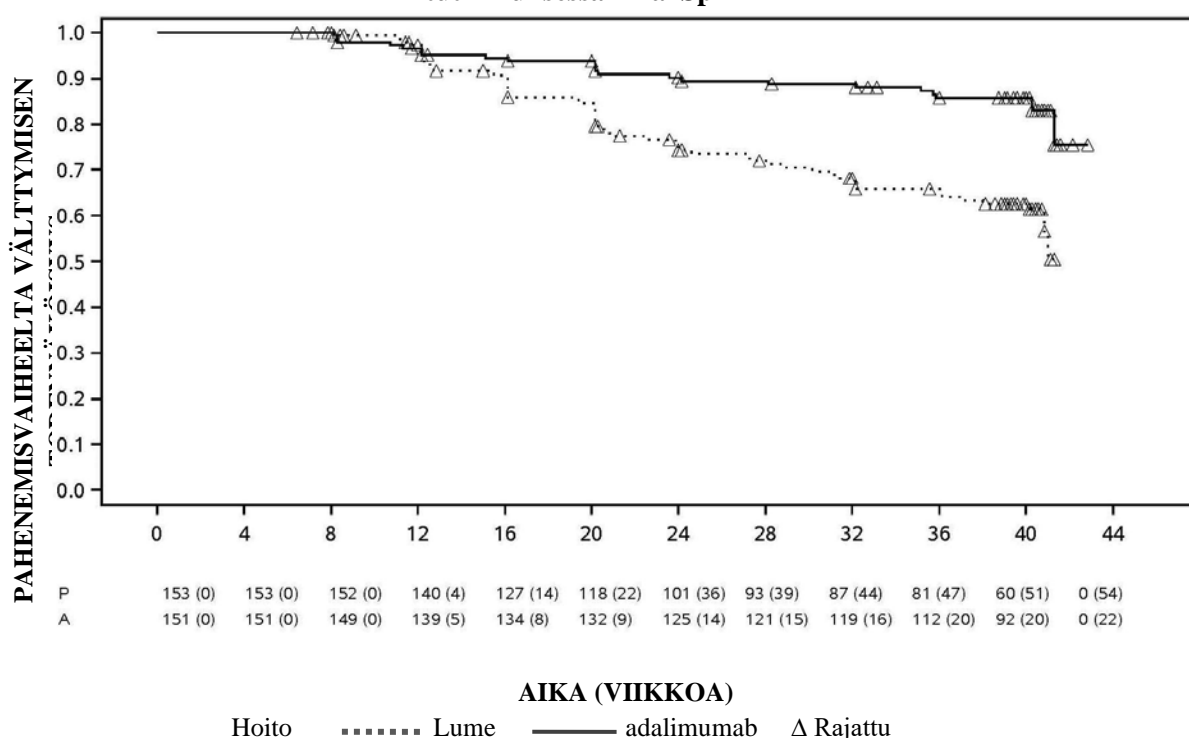
Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötalanteen 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 adalimumab 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 adalimumab -hoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumab (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 adalimumab-ryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (kuva 1).

Kuva 1: Pahenemisvaiheeseen kulunut aika Kaplan–Meier-yhteenvetokäyrinä tutkimuksessa nr-axSpA II



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

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumab-varahoittoa 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 adalimumab-hoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrätyillä potilailla (taulukko 14).

Taulukko 14
Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa

Kaksoissokkoutettu Vaste viikolla 68	Lume N = 153	Adalimumab 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 adalimumab 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.

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

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

Vaste	Nivelpsoriaasitutkimus I		Nivelpsoriaasitutkimus II	
	Plasebo N = 162	Adalimumabi N = 151	Plasebo N = 49	Adalimumabi N = 51
ACR 20				
Viikko 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Viikko 24	15 %	57 % ^{***}	-	-
ACR 50				
Viikko 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Viikko 24	6 %	39 % ^{***}	-	-
ACR 70				
Viikko 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Viikko 24	1 %	23 % ^{***}	-	-

^{***} p $<$ 0,001 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

^{*} p $<$ 0,05 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

- 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 lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

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

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

Psoriaasi

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitajakson puitteissa. Hoitajaksoilla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka 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 hoitajaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen \geq PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alunperin satunnaistettu hoitajaksoilla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitajaksoilla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

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

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

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

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

	Lumehoito N = 398 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna

^b p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Taulukko 17
Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumehoito N = 53 n (%)	Metotreksaatti N = 110 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

^d p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

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

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

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

aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

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

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

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa 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 lääkärin yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat 26 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen), minkä jälkeen he saivat avointa adalimumabihoitoa vielä toisten 26 viikon ajan. Kynsipsoriaasin arvioinnissa käytettyjä mittareita olivat mm. Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) ja Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (ks. taulukko 18). Adalimumabi osoitti hoitohyötyä kynsipsoriaasipotilailla vaihtelevan kokoisilla iho-alueilla (BSA ≥ 10 % (60 % potilaista) ja BSA < 10 % ja ≥ 5 % (40 % potilaista)).

Taulukko 18
Psoriaasitutkimus IV - Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	Viikko 16 Lumekontrolloitu		Viikko 26 Lumekontrolloitu		Viikko 52 Avoin
	Lumelääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Lumelääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/hyvin vähäinen ja ≥ 2-asteen paraneminen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos kynnen kokonais-NAPSI-mittarilla (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla todettiin merkittävää paranemista viikon 26 kohdalla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Kliininen vaste

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

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

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

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumehoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa	Lumehoito	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. lumehoito

^a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

^b Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu.

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

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

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

Taulukko 20

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

	Lumehoito (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.

68,3 % potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48; viikolla 96 sen saavutti 65,1 % potilaista. Kun adalimumabihoitoa annettiin pitempikestoisesti 40 mg 96 viikon ajan, uusia turvallisuuden liittyviä löydöksiä ei havaittu.

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 %).

Crohnin tauti

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

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

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

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

Taulukko 21
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

	Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N = 74	Adalimumabi 80/40 mg N = 75	Adalimumabi 160/80 mg N = 76	Lumelääke 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 lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg 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 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

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

Taulukko 22
Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

	Lumelääke	40 mg adalimumabia joka toinen viikko	40 mg adalimumabia kerran viikossa
Viikko 26	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	17 %	40 %*	47 %*
Kliininen vaste (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Viikko 56	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	12 %	36 %*	41 %*
Kliininen vaste (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

** $p < 0,02$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Ulseratiivinen koliitti

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

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

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

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

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 23
Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa
(Prosenttia potilaista)

	Lume	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko
Viikko 52	N = 246	N = 248
Kliininen vaste	18 %	30 %*
Kliininen remissio	9 %	17 %*
Limakalvon paraneminen	15 %	25 %*
Remissiassa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Viikot 8 ja 52		
Pitkäkestoinen vaste	12 %	24 %**
Pitkäkestoinen remissio	4 %	8 %*
Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen	11 %	19 %*

Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2 , kunkin osion pisteet > 1 ;

Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai olla 0 tai 1.

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

** $p < 0,001$, adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

^a Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

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

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

Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabitutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I ja UC-II -tutkimusten

aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, Adalimumabihoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

Elämänlaatu

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

Uveiitti

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

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

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

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

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

Klininen vaste

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

Taulukko 24
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)	HR ^a	95 % Iv, HR	P-arvo ^b
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I-tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	< 0,001
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen tutkimuksessa UV II						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabi	115	45 (39,1)	EA ^c	0,57	0,39–0,84	0,004

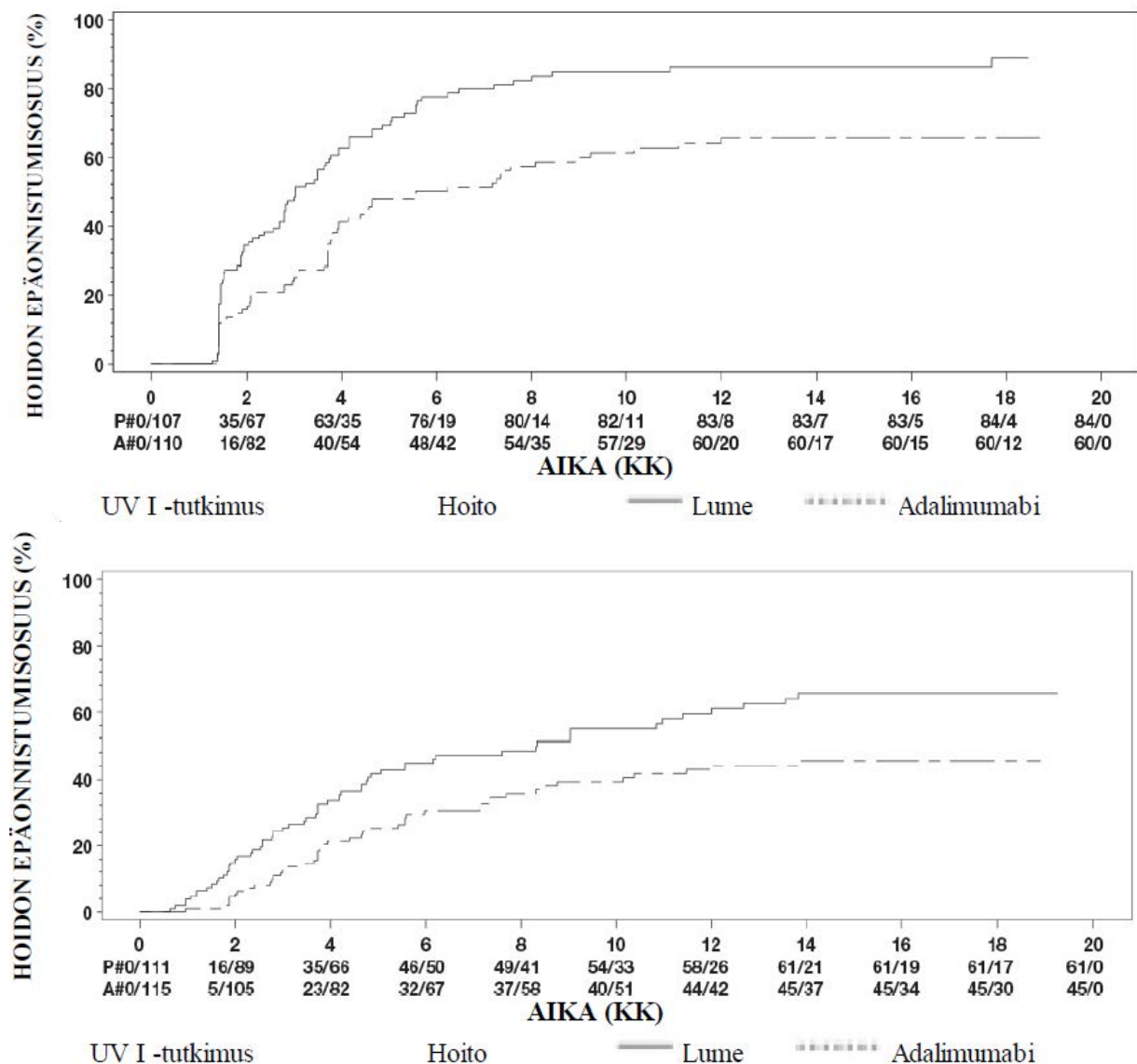
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

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

^b 2-tahoinen P-arvo laskettiin log-rank-testillä.

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

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



Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = Adalimumabi (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä).

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

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian 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 alaasioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielen terveyden ja kokonaispisteiden alaasioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielen terveyden alaasioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet adalimumabihoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (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 25.

Taulukko 25

Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

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

Potilaat, joilla saavutettiin Paediatric ACR 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka.

Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa Paediatric ACR -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja > 30 % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 26
Idiopaattinen juveniili polyartriitti -tutkimuksen PaedACR 30 -vasteprosentit

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), 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 harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia 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 PaedACR 30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PaedACR 50/70/90-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 lumelääkettä 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 lumelääkeryhmässä -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:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

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 auringonvalohoito tai valohoito 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 27
Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

^a MTX = metotreksaatti

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

^c P = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa 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 lapsilla

Adalimumabihoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikkea 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 mukaanottoerusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg:n annoksen viikolla 0 ja 80 mg:n 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 28).

Taulukko 28
Ylläpitohoito

Paino	Pieni annos	Tavanomainen annos
< 40 kg	10 mg joka 2. viikko	20 mg joka 2. viikko
≥ 40 kg	20 mg joka 2. viikko	40 mg joka 2. viikko

Tehotulokset

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

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

Taulukko 29
Tutkimus lasten Crohnin taudista
Kliininen PCDAI-remissio ja vaste

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko N = 93	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko N = 95	p-arvo*
Viikko 26			
Kliininen remissio	38,7 %	28,4 %	0,075
Kliininen vaste	59,1 %	48,4 %	0,073
Viikko 52			
Kliininen remissio	33,3 %	23,2 %	0,100
Kliininen vaste	41,9 %	28,4 %	0,038

* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

Taulukko 30
Tutkimus lasten Crohnin taudista
Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko	p-arvo¹
Lopetti kortikosteroidit	N = 33	N = 38	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit²	N = 60	N = 57	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio³	N = 15	N = 21	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

viikon 4 jälkeen.

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

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

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

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

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8. Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31).

Taulukko 31
Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b, c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa

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

Taulukko 32
Tehotulokset viikolla 52

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

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

Taulukko 33
Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b,c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Viikko 52	
	Adalimumabi^d enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi^e enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2

^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2

^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2

^d Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko

^e Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa

Huomautus 1: Molemmat induktioyhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6

Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia

Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta.

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

Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III- pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden. Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

Uveiitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen

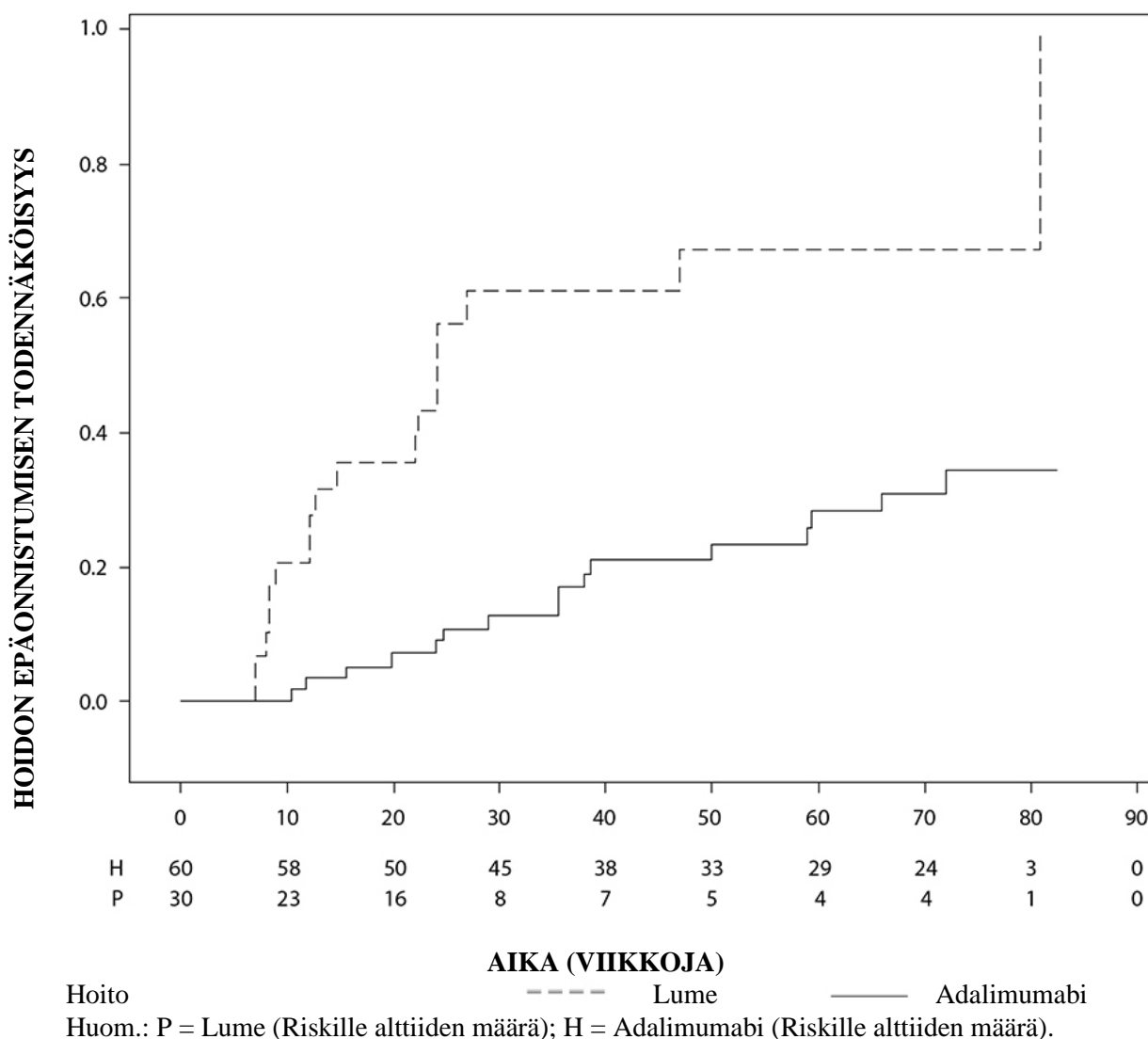
JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

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

Kliininen vaste

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

Kuva 3: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan-Meier-käyrinä lasten uveittitutkimuksessa



5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Ihonalaisen 40 mg:n adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 mikrog/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8-9 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 mikrog/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 mikrog/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 mikrog/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 79 %).

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

Adalimumabialtistus nuorilla HS-potilailla ennustettiin käyttäen populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat kaikkien käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla pediatriisilla potilailla (lasten psoriaasi, idiopaattinen juveniili nivelreuma, Crohnin tauti lapsilla ja

entesiitteihin liittyvä artriitti). Suositeltu annostusohjelma HS-tautia sairastaville nuorille 40 mg joka toinen viikko. Koska adalimumabialtistukseen voivat vaikuttaa kehon koko, painavimmat nuoret, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä siitä, että saavat aikuisille tarkoitetun annoksen eli 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 mikrog/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 mikrog/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 mikrog/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml ja pienen annoksen ryhmässä $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml. Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla läike joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) oli viikolla 52 joko $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg joka viikko) tai $6,7 \pm 3,5$ mikrog/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 mikrog/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8 mikrog/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

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

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

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti,

Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä ≥ 40 kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

Altistus-vastesuhde 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 $\mu\text{g/ml}$ (95 % luottamusväli 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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 $\mu\text{g/ml}$ (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- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sorbitoli
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

42 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku tai esitötetty kynä ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitötetty Imraldi-ruisku tai esitötetty Imraldi-kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 28 päivän ajan. Ruisku tai kynä tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 28 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

0,8 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi), jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus, kumimäntä (klorobutyylia), männän varsi, turvarunko sekä sormituki potilaskäyttöön.

Pakkaukset:

- 1 esitötetty ruisku ja 2 puhdistuslappua
- 2 esitötettyä ruiskua, kummassakin 1 puhdistuslappu
- 4 esitötettyä ruiskua, kussakin 1 puhdistuslappu
- 6 esitötettyä ruiskua, kussakin 1 puhdistuslappu

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

0,8 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä kertakäyttökynässä, jonka sisällä on esitötetty ruisku. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus ja kumimäntä (klorobutyylia).

Pakkaukset:

- 1 esitötetty kynä ja 2 puhdistuslappua
- 2 esitötettyä kynää, kummassakin 1 puhdistuslappu
- 4 esitötettyä kynää, kussakin 1 puhdistuslappu
- 6 esitötettyä kynää, kussakin 1 puhdistuslappu

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1216/001

EU/1/17/1216/002

EU/1/17/1216/003

EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1216/005

EU/1/17/1216/006

EU/1/17/1216/007

EU/1/17/1216/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. elokuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 20,0 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleanruskea liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

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

Imraldi 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).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Imraldi 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 nuorilla (HS-tauti)

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Uveiitti lapsilla

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

4.2. Annostus ja antotapa

Imraldi-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Imraldi-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Imraldi-hoitoa saaville potilaille on annettava Potilaskortti.

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

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

Annostus

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden Imraldin_suositteltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1) Imraldi annostellaan_joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 1. Imraldi-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 tämän käyttöaiheen hoidossa.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Imraldi-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 sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Imraldi annostellaan injektiona ihon alle.

Taulukko 3. Imraldi-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

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

Jos uusintahoido Imraldi-valmisteella on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriassa läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

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

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

Adalimumabin annostus näillä potilailla on määritetty farmakologisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

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

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

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, Imraldi voidaan aloittaa uudelleen tarvittaessa.

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Imraldi-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloitusannos	Ylläpito annos alkaen viikolta 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2 <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p>	20 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2 <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p>	40 mg joka toinen viikko

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen nostamisesta:

- < 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 < 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5. Imraldi-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituserä	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektioa yhtenä päivänä) ja• 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektioa yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektioa päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja• 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektioa yhtenä päivänä)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg joka toinen viikk

* Pediatriisten potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Imraldi-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä ylläpitoannoksella.

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

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

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

Uveiitti lapsilla

Uveittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu Imraldi-kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Imraldi pistetään injektiona ihon alle.

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

Taulukko 6. Imraldi-annos uveittia 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 Imraldi-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpito-hoidon aloitusta antaa 40 mg latauserä < 30 kg potilaille tai 80 mg latauserä ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa adalimumabi-latauserän käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

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

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

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Imraldi-valmistetta ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

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

Saatavana ovat myös 40 mg:n kynä ja 40 mg:n esitäytetty ruisku potilaskäyttöön täyden 40 mg:n annoksen pistämistä varten.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Imraldi-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 tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Imraldi-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Imraldi-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti

viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Imraldi-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 Imraldi-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Imraldi-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen Imraldi-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehitymässä 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 Imraldi-valmisteen antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai adalimumabihoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyden 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-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoidosta (hoidon aloitusikä \leq 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-antagonistihoidosta.

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

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

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

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

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen adalimumabihoiton aloittamista.

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös adalimumabihoiton aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Imraldi-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Imraldi-

valmisteen käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Imraldi-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF α -salpaajan antaminen

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

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

Leikkaus

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

Ohutsuolitukos

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per injektiopullo. Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Imraldi-valmisteen 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 Imraldi-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Imraldi-annoksen jälkeen.

Raskaus

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

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei prekliinistä 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 infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin

seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G -proteiinit hajoavat suolistossa proteolyysin kautta ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Imetettävään vastasyntyneeseen / vauvaan kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa. Näin ollen adalimumabia voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Imraldi-valmisteen 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 yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai 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 infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

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

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomia).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ 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 yleisyydsluokan

haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7
Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukupuolininfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. <i>Coccidioides</i> -infektiot, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko- kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solulyymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾ , Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, hermojuuren 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, hematooma
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai pahaneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopecia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajakälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden pahaneminen ¹⁾
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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu ²⁾
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili 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.

Infektiot

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa 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. Ulseratiivista koliittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveittia koskeneessa 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, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveitti. 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 melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

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

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

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

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

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–< 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista $\geq 3 \times \text{ULN}$.

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, minkä jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveiittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

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

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu

myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä 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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen 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

Aikuiset nivelreumapotilaat

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:n 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 8.

Taulukko 8
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:n kuluttua	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 kk:n kuluttua	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 kk:n kuluttua	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	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

- Ei käytettävissä

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

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n 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:n 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 9).

Taulukko 9
ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	MTX N = 257	Adali- mumabi N = 274	Adalimumabi/MT X 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-Whitneyn U -testillä).

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

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

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

Viikolla 52 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä adalimumabi (p < 0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p = 0,447). Niistä 342:sta potilaasta, jotka oli alunperin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

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

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyi 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista

81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

Taulukko 10
Radiologiset keskiarvomutokset 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

^d Joint Space Narrowing

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

Taulukko 11
Radiologiset keskiarvomutokset 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	< 0,001
Eroosioaste e	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Nivelraon madaltum a	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 modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, $p < 0,001$) tai pelkkää adalimumabia (50,7 %, $p < 0,002$ ja 44,5 %, $p < 0,001$).

Avoimessa nivelreuman jatkotutkimuksessa V keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa 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

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli 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.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla

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 hoitajakson puitteissa. Hoitajaksoilla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka 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 hoitajaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen \geq PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alunperin satunnaistettu hoitajaksoilla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitajaksoilla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) adalimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin \geq PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa

hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), ”keskivaikkea” (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 12 ja 13).

Taulukko 12
Psoriaasitutkimus I (REVEAL) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumehoito N = 398 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna

^b p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Taulukko 13
Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumehoito N = 53 n (%)	Metotreksaatti N = 110 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

^d p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

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

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

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

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

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

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoittoa 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 lääkäri yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoittoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat 26 viikon ajan joko lumehoittoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen), minkä jälkeen he saivat avointa adalimumabihoitoa vielä toisten 26 viikon ajan. Kynsipsoriaasin arvioinnissa käytettyjä mittareita olivat mm. Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) ja Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (ks. taulukko 14). Adalimumabi osoitti hoitohyötyä kynsipsoriaasipotilailla vaihtelevan kokoisilla iho-alueilla (BSA \geq 10 % (60 % potilaista) ja BSA < 10 % ja \geq 5 % (40 % potilaista)).

Taulukko 14
Psoriaasitutkimus IV - Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	Viikko 16 Lumekontrolloitu	Viikko 26 Lumekontrolloitu	Viikko 52 Avoin
-----------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------

	Lumelääke N = 108	Adalimu- mabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Lumelääke N = 108	Adalimu- mabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/hyvin vähäinen ja ≥ 2-asteen paraneminen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos kynnen kokonais-NAPSI- mittarilla (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista viikon 26 kohdalla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

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

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

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

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

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen avulla (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen). HS-tautiin liittyvän ihokivun

vähennemistä arvioitiin numeerisella arviointiasteikolla potilailla, joilla lähtötilanteen aloituspistemäärä oli tutkimukseenottohetkellä vähintään kolme 11-portaisella asteikolla.

Merkitsevästi suurempi osuus adalimumabia saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkittävästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 15). Adalimumabia saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

Taulukko 15
Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumehoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa	Lumehoito	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. lumehoito

^a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

^b Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu.

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

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

Vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli adalimumabihoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 16).

Taulukko 16
Osuus potilaista^a, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen^b 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikoittaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

	Lumehoito (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 %)

^c Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

^d Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.

68,3 % potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48; viikolla 96 sen saavutti 65,1 % potilaista. Kun adalimumabihoitoa annettiin pitempikestoisesti 40 mg 96 viikon ajan, uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä ei havaittu.

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

Crohnin tauti aikuisilla

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

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

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

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 17.

Taulukko 17
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

	Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N = 74	Adalimumabi 80/40 mg N = 75	Adalimumabi 160/80 mg N = 76	Lumelääke 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 lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg 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 18. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

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

Taulukko 18
Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

	Lumelääke	40 mg adalimumabia joka toinen viikko	40 mg adalimumabia kerran viikossa
Viikko 26	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	17 %	40 %*	47 %*
Kliininen vaste (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Viikko 56	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	12 %	36 %*	41 %*
Kliininen vaste (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

** $p < 0,02$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti aikuisilla

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

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

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

Ensisijainen tehon päätapahtuma 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. lumeryhmä (ks. taulukko 19). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

Taulukko 19
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)	HR ^a	95 % Iv, HR	P-arvo ^b
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I-tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	< 0,001
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen tutkimuksessa UV II						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabi	115	45 (39,1)	EA ^c	0,57	0,39–0,84	0,004

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

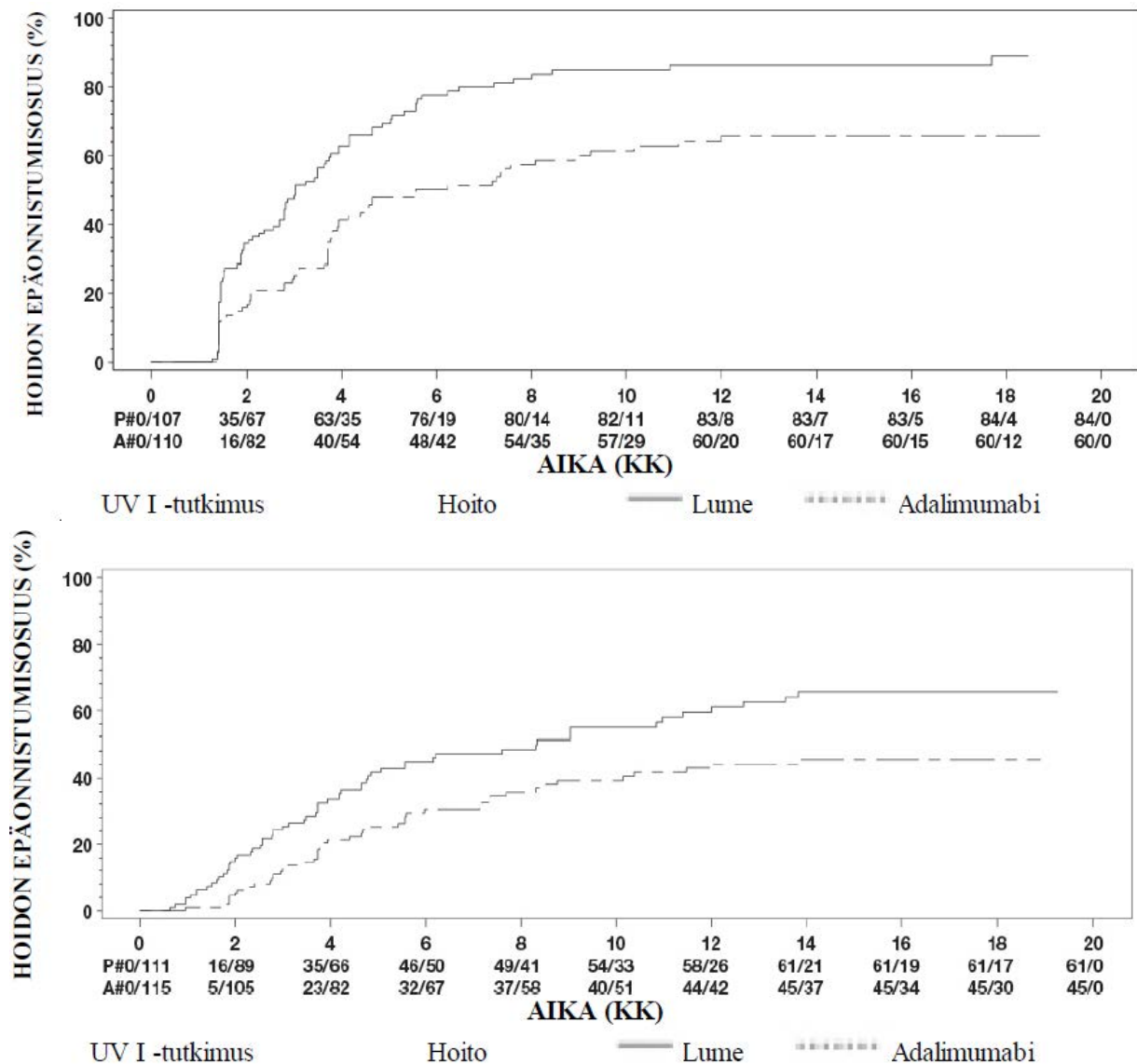
^a Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

^b 2-tahoinen P-arvo laskettiin log-rank-testillä.

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

Kuva 1

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



Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = Adalimumabi (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä).

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

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian komplikaatioiden, kaihiheikkauksen 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 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 alaasioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaasioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaasioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet adalimumabihoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (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 20.

Taulukko 20**Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan**

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

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

Taulukko 21**Idiopaattinen juveniili polyartriitti -tutkimuksen PaedACR 30 -vasteprosentit**

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), 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 harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoiton aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia 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) kertaannoksen 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 PaedACR 30-vasteosuus oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PaedACR 50/70/90-vasteeseen 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 lumelääkettä 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 lumelääkeryhmässä -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:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

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 auringonvalohoito tai valohoito 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 22
Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

^a MTX = metotreksaatti

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

^c P = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

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

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

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg:n annoksen viikolla 0 ja 80 mg:n 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 23).

Taulukko 23
Ylläpitohoito

Paino	Pieni annos	Tavanomainen annos
< 40 kg	10 mg joka 2. viikko	20 mg joka 2. viikko
≥ 40 kg	20 mg joka 2. viikko	40 mg joka 2. viikko

Tehotulokset

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

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 24 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenevät vähintään 15 pistettä lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoito lopettamisprosentit esitetään taulukossa 25.

Taulukko 24
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 25
Tutkimus lasten Crohnin taudista
Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko	p-arvo¹
Lopetti kortikosteroidit	N = 33	N = 38	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit²	N = 60	N = 57	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio³	N = 15	N = 21	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

viikon 4 jälkeen.

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

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

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

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

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8. Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 26).

Taulukko 26
Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b, c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktiosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvojen paranemista (määritelmä: Mayo-endoskopiaosion pisteet ≤ 1), viikolla 8 remissiosta olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiosta ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua adalimumabiylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 27).

Taulukko 27
Tehotulokset viikolla 52

	Adalimumabi^a Enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi^b Enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Kliininen vaste potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Limakalvojen paraneminen potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Kliininen remissio potilailla, joiden tauti oli remissiosta viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko

^b Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa

^c Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätapahtumien osalta.

Muita eksploratiivisia tehon päätapahtumia olivat kliininen vaste pediatriksen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 28).

Taulukko 28
Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b,c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Viikko 52	
	Adalimumabi^d enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi^e enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^d Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko
^e Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa
Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia
Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta.

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

Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III- pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden. Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

Uveiitti lapsilla

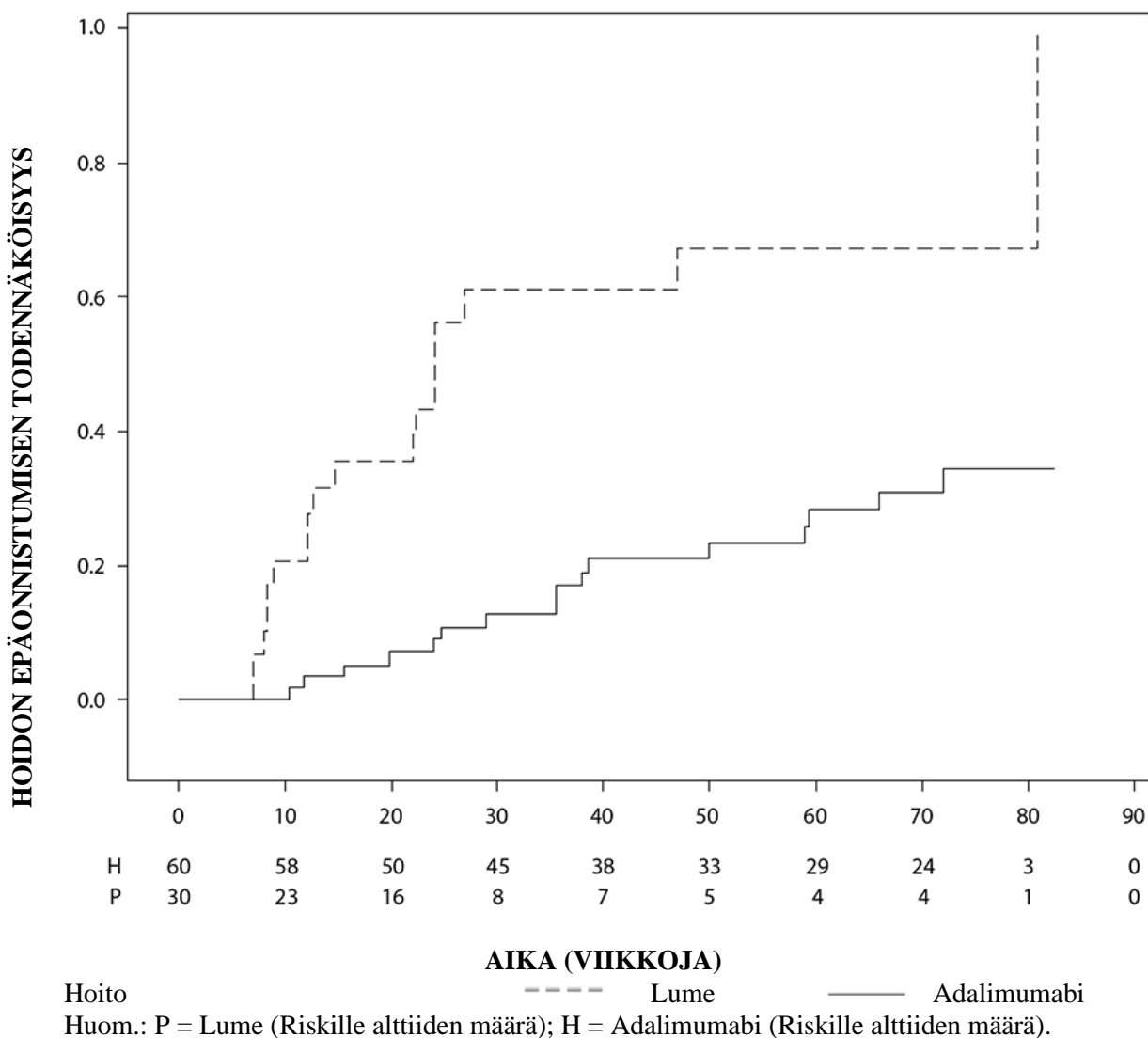
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiaasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino \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 kuluvaan aikaan verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 2, $p < 0,0001$ log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12-0,49]).

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



5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 mikrog/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 mikrog/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 mikrog/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 mikrog/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

Adalimumabialtistus nuorilla HS-potilailla ennustettiin käyttäen populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat kaikkien käyttöaiheiden farmakokineetiikkaan muilla pediatriisilla potilailla (lasten psoriaasi, idiopaattinen juveniili nivelreuma, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Suositeltu annostusohjelma HS-tautia sairastaville nuorille 40 mg joka toinen viikko. Koska adalimumabialtistukseen voivat vaikuttaa kehon koko, painavimmat nuoret, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä siitä, että saavat aikuisille tarkoitetun annoksen eli 40 mg joka viikko.

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

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml ja pienen annoksen ryhmässä $3,5 \pm 2,2$ mikrog/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 $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg joka viikko) tai $6,7 \pm 3,5$ mikrog/ml (20/10 mg joka viikko).

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

Altistus-vastesuhde 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 μ g/ml (95 % luottamusväli 1-6 μ g/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 μ g/ml (95 % luottamusväli 0,4-47,6 [PASI 75] ja 1,9-10,5 [PGA]).

Aikuiset

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64 % 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25–10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~ 40 mg) jälkeen oli 11–15 ml/h, jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli välillä 5–

6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

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

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

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 mikrog/ml viikolla 2 ja viikolla 4. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (arvot viikoilta 12–36) oli noin 8–10 mikrog/ml, kun adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa.

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 mikrog/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 mikrog/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 mikrog/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

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

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

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- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sorbitoli
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

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

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Imraldi 40 mg injektio neste, liuos, injektio pullossa (tyypin I lasi) yhtä käyttökertaa varten. Injektio pullossa kumitulppa, alumiininreunus sekä repäisysinetti.

1 pakkaus, jossa 2 koteloa, joissa molemmissa seuraavat tarvikkeet:
1 injektio pullo (0,8 ml steriiliä liuosta), 1 tyhjä steriili injektio ruisku, 1 neula, 1 injektio pullon väliskappale ja 2 puhdistuslappua.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. elokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste ei sisällä apuainetta (apuaineita), joiden vaikutus tunnetaan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)
Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleanruskealiuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Nivelreuma

Imraldi-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

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

Imraldi 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

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

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Uveiitti

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

Uveiitti lapsilla

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

4.2. Annostus ja antotapa

Imraldi-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Imraldi-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Imraldi-hoitoa saaville potilaille on annettava Potilaskortti.

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

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

Jos vaste Imraldi-annostukselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annoksen nostaminen 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.

Käytön keskeyttäminen

Imraldi-valmisteen käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

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

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

Imraldi-valmisteen 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 Imraldi-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 Imraldi-annostuksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Imraldi-annoksen nostamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annoksen nostamisen jälkeen, viikoittaisen 40 mg annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annos myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Imraldi-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 Imraldi-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 Imraldi-valmistetta viikolla 0 (joko neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Uveiitti

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

Pediatriiset potilaat

Esitäytetty Imraldi-ruisku ja esitäytetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitäytettyä Imraldi-ruiskua tai esitäytettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatriisille potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1. Imraldi-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 tämän käyttöaiheen hoidossa.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Imraldi-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 sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Imraldi annostellaan injektiona ihon alle.

Taulukko 3. Imraldi-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg-< 30 kg	Aloituserä 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloituserästä.
≥ 30 kg	Aloituserä 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloituserästä.

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

Jos uusintahoido Imraldi-valmisteella on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriassa läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

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

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

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

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg:n Imraldi-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annoksen nostamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoidon voidaan tarvittaessa jatkaa Imraldi-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Imraldi-hoidon aikana.

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

Jos hoito on keskeytettävä, Imraldi voidaan aloittaa uudelleen tarvittaessa.

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Imraldi-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituseros	Ylläpito annos alkaen viikolta 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2 Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.	20 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2 Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2 On kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.	40 mg joka toinen viikko

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen nostamisesta:

- < 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 < 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5. Imraldi-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Aloituseros	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja • 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja • 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg joka toinen viikk

* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Imraldi-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä ylläpitoannoksella.

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

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

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

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

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

Uveiitti lapsilla

Uveittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu Imraldi-kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Imraldi pistetään injektiona ihon alle.

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

Taulukko 6. Imraldi-annos uveittia sairastavilla pediatriksilla 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 Imraldi-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpito-hoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80 mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa adalimumabi-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

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

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

Antotapa

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

Saatavana ovat 40 mg:n esitäytetty ruisku ja esitäytetty kynä potilaskäyttöön täyden 40 mg:n annoksen pistämistä varten.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Imraldi-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 tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Imraldi-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Imraldi-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Imraldi-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 Imraldi-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Imraldi-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä

sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen Imraldi-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

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

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai adalimumabihoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyshäiriön 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-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoidosta (hoidon aloitusikä \leq 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-antagonistihoidosta.

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

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

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

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti,

infliksiabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkohtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen adalimumabihoiton aloittamista.

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

Imraldi-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen adalimumabihoiton vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Imraldi-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Imraldi-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 infektiota, 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 perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Leikkaus

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

Ohutsuolitukos

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,4 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Imraldi-valmisteen 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 Imraldi-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Imraldi-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 synnynäisten 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 vetosuhte 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 vetosuhte 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhte (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

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisista vaikutuksista ei prekliinistä 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 infektoriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Imraldi-valmisteen ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Adalimumabia on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpersoriaasia, 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 hättätapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

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

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

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomia).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet hättätapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin 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 hättävaiikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta hättävaiikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7
Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. <i>Coccidioides</i> -infektiot, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko- kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tunteeton	Hepatospleeninen T-solulyymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾ , Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, hermojuuren 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, hematooma
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopecia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajakälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren 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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu ²⁾
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili 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.

Infektiot

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa 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. Ulseratiivista koliittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveittia 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, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveitti. 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 melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

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

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

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

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

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle $\geq 3 \times$ ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2–<4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista $\geq 3 \times$ ULN.

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

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

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu

myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmunihepatiittia).

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen 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. Adalimumabi 40 mg/0,4 ml -valmisteen aiheuttamaa pistoskohdan kipua arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, yksöissokkoutetussa kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin verrokina vaikuttavaa valmistetta.

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:n 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.

Nivelreumatutkimuksissa VI ja VII tarkasteltiin molemmissa 60 keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa \geq 18-vuotiasta potilasta. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat joko adalimumabi 40 mg/0,8 ml -valmisteen käyttäjiä ja he olivat arvioineet keskimääräisen pistoskohdan kivun ainakin 3 cm (0–10 cm VAS-mittarilla) tai he eivät olleet aiemmin saaneet biologista lääkitystä ja olivat aloittamassa adalimumabi 40 mg/0,8 ml -valmisteen käytön. Potilaat satunnaistettiin saamaan ensin kerta-annos joko adalimumabi 40 mg/0,8 ml- tai adalimumabi 40 mg/0,4 ml -valmistetta.

Seuraavalla pistoskerralla potilaalle annettiin toista valmistetta kuin mitä hän oli saanut ensimmäisellä kerralla.

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

ACR-vaste

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

Taulukko 8
ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa
(prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Nivelreumatutkimus 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:n kuluttua	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 kk:n kuluttua	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 kk:n kuluttua	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 kk:n kuluttua	-	-	-	-	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

- Ei käytettävissä

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

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n 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:n 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 metotreksaattihoidoa, 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 9).

Taulukko 9
ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	MTX N = 257	Adali- mumabi N = 274	Adalimumabi/MT X 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-Whitneyn U -testillä).

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

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

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg 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 ($DAS28 < 2,6$), 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

alunperin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

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

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

Taulukko 10
Radiologiset keskiarvomutokset 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

^d Joint Space Narrowing

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

Taulukko 11
Radiologiset keskiarvomutokset 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	< 0,001
Eroosioaste	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Nivelraon madaltuma	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoiton 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 modifioiduissa 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 %, $p < 0,001$) tai pelkkää adalimumabia (50,7 %, $p < 0,002$ ja 44,5 %, $p < 0,001$).

Avoimessa nivelreuman jatkotutkimuksessa V keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa 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 ennalta määritelty 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 vitaliteettiosuuden 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 adalimumabihoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250:llä potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

Pistoskohdan kipu

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

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 %), siirtyivät 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 plasebo saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 12).

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

Vaste	Plasebo N = 107	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) mitattuna.

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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 adalimumab-hoidon aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

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

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

Taulukko 13
Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I tutkimuksessa

Kaksoissokkovaihe Vaste viikolla 12	Lume 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 lume ja N = 87 adalimumabi

^f herkkä CRP-määritys (mg/l)

^g N = 73 lume ja N = 70 adalimumabi

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 lume ja adalimumabi

^j N = 82 lume ja N = 85 adalimumabi

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

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

Inflammaation esto

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

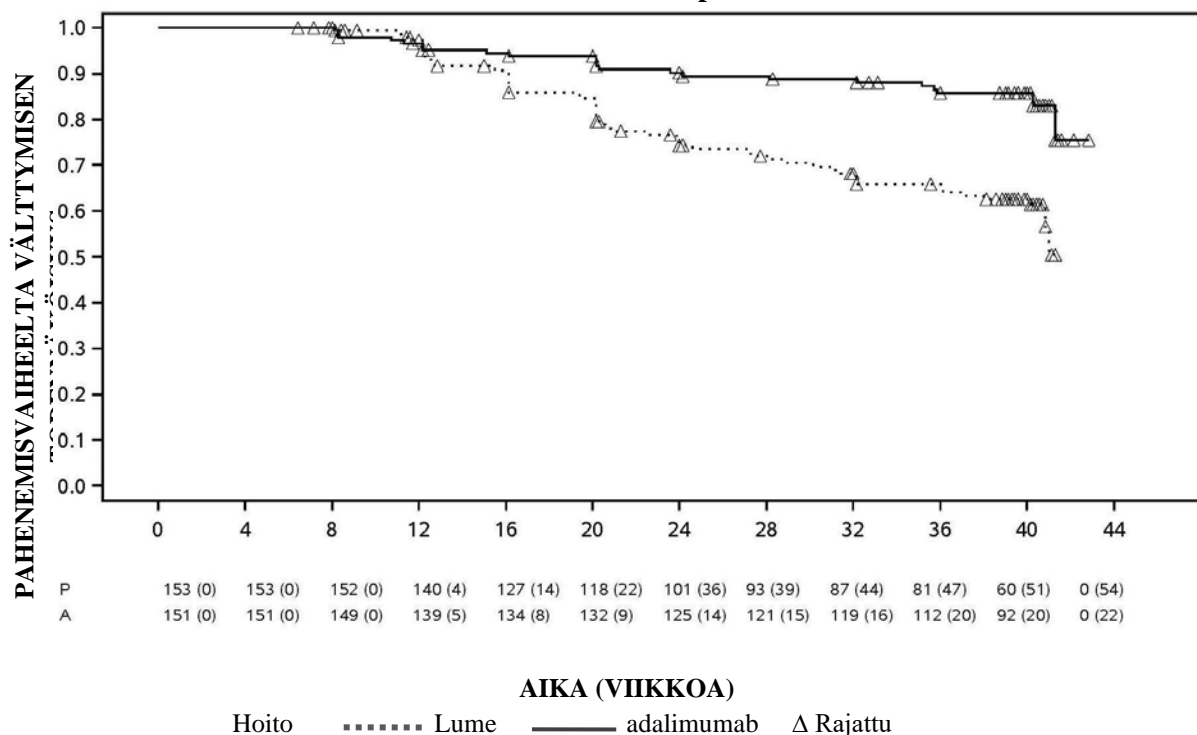
Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke, kun viikon 12 arvoja verrattiin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

Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste ≥ 2 tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumab 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 adalimumab -hoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumab (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 adalimumab-ryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (kuva 1).

Kuva 1: Pahenemisvaiheeseen kulunut aika Kaplan–Meier-yhteenvetokäyrinä tutkimuksessa nr-axSpA II



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

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumab-varaaitoa 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 adalimumab-hoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrättyillä potilailla (taulukko 14).

Taulukko 14
Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa

Kaksoissokkoutettu Vaste viikolla 68	Lume N = 153	Adalimumab 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 adalimumab 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.

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

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

Vaste	Nivelpsoriaasitutkimus I		Nivelpsoriaasitutkimus II	
	Plasebo N = 162	Adalimumabi N = 151	Plasebo N = 49	Adalimumabi N = 51
ACR 20				
Viikko 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Viikko 24	15 %	57 % ***	-	-
ACR 50				
Viikko 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Viikko 24	6 %	39 % ***	-	-
ACR 70				
Viikko 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *

Viikko 24	1 %	23 % ^{***}	-	-
-----------	-----	---------------------	---	---

^{***} p < 0,001 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

- ei käytettävissä

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

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

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

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

Psoriaasi

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitajakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka 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 hoitajaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alunperin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) adalimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin ≥ 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 16 ja 17).

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

	Lumehoito N = 398 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna

^b p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Taulukko 17
Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) - Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumehoito N = 53 n (%)	Metotreksaatti N = 110 n (%)	Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko) N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

^d p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

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

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

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

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

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

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa 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 lääkäri yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat 26 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen), minkä jälkeen he saivat avointa adalimumabihoitoa vielä toisten 26 viikon ajan. Kynsipsoriaasin arvioinnissa käytettyjä mittareita olivat mm. Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) ja Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (ks. taulukko 18). Adalimumabi osoitti hoitohyötyä kynsipsoriaasipotilailla vaihtelevan kokoisilla iho-alueilla (BSA ≥ 10 % (60 % potilaista) ja BSA < 10 % ja ≥ 5 % (40 % potilaista)).

Taulukko 18
Psoriaasitutkimus IV - Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	Viikko 16 Lumekontrolloitu		Viikko 26 Lumekontrolloitu		Viikko 52 Avoin
	Lumelääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Lumelääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/hyvin vähäinen ja ≥ 2-asteen paraneminen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

muutos kynnen kokonais-NAPSI-mittarilla (%)					
--	--	--	--	--	--

^a p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista viikon 26 kohdalla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Kliininen vaste

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

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

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

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumehoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa	Lumehoito	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. lumehoito

^a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

^b Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu.

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

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

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

Taulukko 20

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

	Lumehoito (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 %)

^e Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

^f Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.

68,3 % potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48; viikolla 96 sen saavutti 65,1 % potilaista. Kun adalimumabihoitoa annettiin pitempikestoisesti 40 mg 96 viikon ajan, uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä ei havaittu.

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 %).

Crohnin tauti

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

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

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

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

Taulukko 21
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

	Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N = 74	Adalimumabi 80/40 mg N = 75	Adalimumabi 160/80 mg N = 76	Lumelääke 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 lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg 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 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

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

Taulukko 22
Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

	Lumelääke	40 mg adalimumabia joka toinen viikko	40 mg adalimumabia kerran viikossa
Viikko 26	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	17 %	40 %*	47 %*
Kliininen vaste (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Viikko 56	N = 170	N = 172	N = 157
Kliininen remissio	12 %	36 %*	41 %*
Kliininen vaste (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

** $p < 0,02$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Ulseratiivinen koliitti

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

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

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

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

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 23
Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa
(Prosenttia potilaista)

	Lume	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko
Viikko 52	N = 246	N = 248
Kliininen vaste	18 %	30 %*
Kliininen remissio	9 %	17 %*
Limakalvon paraneminen	15 %	25 %*
Remissiassa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Viikot 8 ja 52		
Pitkäkestoinen vaste	12 %	24 %**
Pitkäkestoinen remissio	4 %	8 %*
Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen	11 %	19 %*

Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2 , kunkin osion pisteet > 1 ;

Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi

rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai olla 0 tai 1.

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

** $p < 0,001$, adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

^a Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

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

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

Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabitutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I ja UC-II -tutkimusten

aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, Adalimumabihoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

Elämänlaatu

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

Uveiitti

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

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

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

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

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

Klininen vaste

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

Taulukko 24
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)	HR ^a	95 % Iv, HR	P-arvo ^b
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I-tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	< 0,001
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen tutkimuksessa UV II						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumabi	115	45 (39,1)	EA ^c	0,57	0,39–0,84	0,004

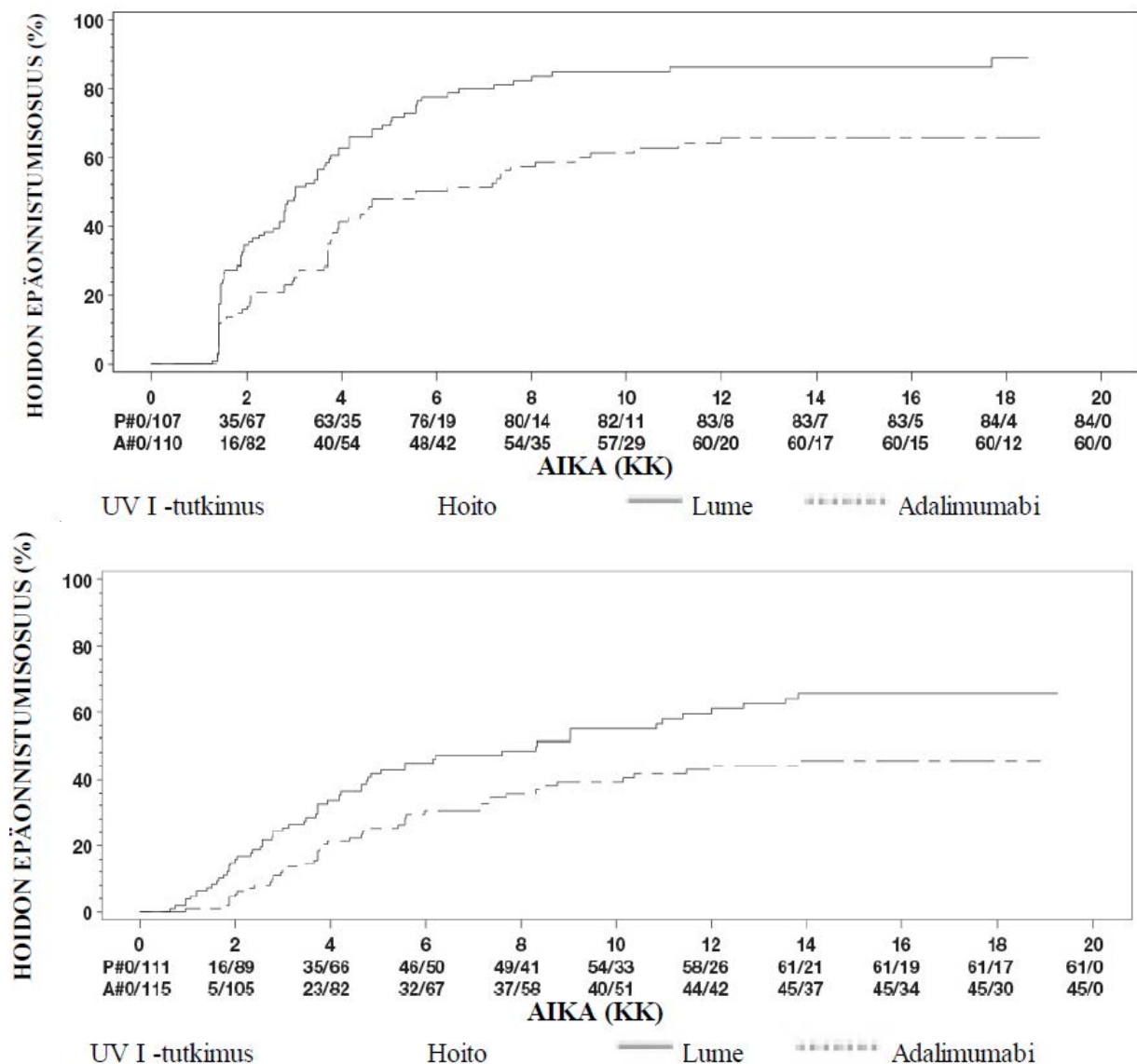
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

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

^b 2-tahoinen P-arvo laskettiin log-rank-testillä.

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

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



Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä); A# = Adalimumabi (tapahtumien määrä/riskille alttiiden määrä).

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

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian 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 $\leq 0,5+$, lasiaissementumien 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 alaasioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaasioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaasioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet adalimumabihoidolla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

Immunogeenisuus

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

Pediatriiset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (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 25.

Taulukko 25

Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

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

Potilaat, joilla saavutettiin Paediatric ACR 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai

lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa Paediatric ACR -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja > 30 % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 26
Idiopaattinen juveniili polyartriitti -tutkimuksen PaedACR 30 -vasteprosentit

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), 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 harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia 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 keskivaikkea 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 PaedACR 30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PaedACR 50/70/90-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 lumelääkettä 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 (niveleen 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 lumelääkeryhmässä -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:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

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 auringonvalohoito tai valohoito 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 27
Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

^a MTX = metotreksaatti

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

^c P = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

Jos potilas saavutti PASI 75 -vasteen ja lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas, hoito keskeytettiin enintään 36 viikoksi ja potilasta seurattiin taudin pahenemisen varalta (lääkärin yleisarvio huononee vähintään 2 luokkaa). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoidona 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkuvaiheen 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 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 lapsilla

Adalimumabihoitoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikkea 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 mukaanottoerusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg:n annoksen viikolla 0 ja 80 mg:n 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 28).

Taulukko 28
Ylläpitohoito

Paino	Pieni annos	Tavanomainen annos
< 40 kg	10 mg joka 2. viikko	20 mg joka 2. viikko
≥ 40 kg	20 mg joka 2. viikko	40 mg joka 2. viikko

Tehotulokset

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

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

Taulukko 29
Tutkimus lasten Crohnin taudista
Kliininen PCDAI-remissio ja vaste

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko N = 93	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko N = 95	p-arvo*
Viikko 26			
Kliininen remissio	38,7 %	28,4 %	0,075
Kliininen vaste	59,1 %	48,4 %	0,073
Viikko 52			
Kliininen remissio	33,3 %	23,2 %	0,100
Kliininen vaste	41,9 %	28,4 %	0,038

* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

Taulukko 30
Tutkimus lasten Crohnin taudista
Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko	Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko	p-arvo¹
Lopetti kortikosteroidit	N = 33	N = 38	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit²	N = 60	N = 57	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio³	N = 15	N = 21	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenvivat (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 adalimumabihoiton jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

viikon 4 jälkeen.

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

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

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

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

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8. Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktihoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31).

Taulukko 31
Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b, c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktiosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa

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

Taulukko 32
Tehotulokset viikolla 52

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

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

Taulukko 33
Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b,c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Viikko 52	
	Adalimumabi^d enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi^e enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayopisteytyksen mukaan	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2
^d Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko
^e Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa
Huomautus 1: Molemmat induktioyhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia
Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta.

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

Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III- pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden. Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

Uveiitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen

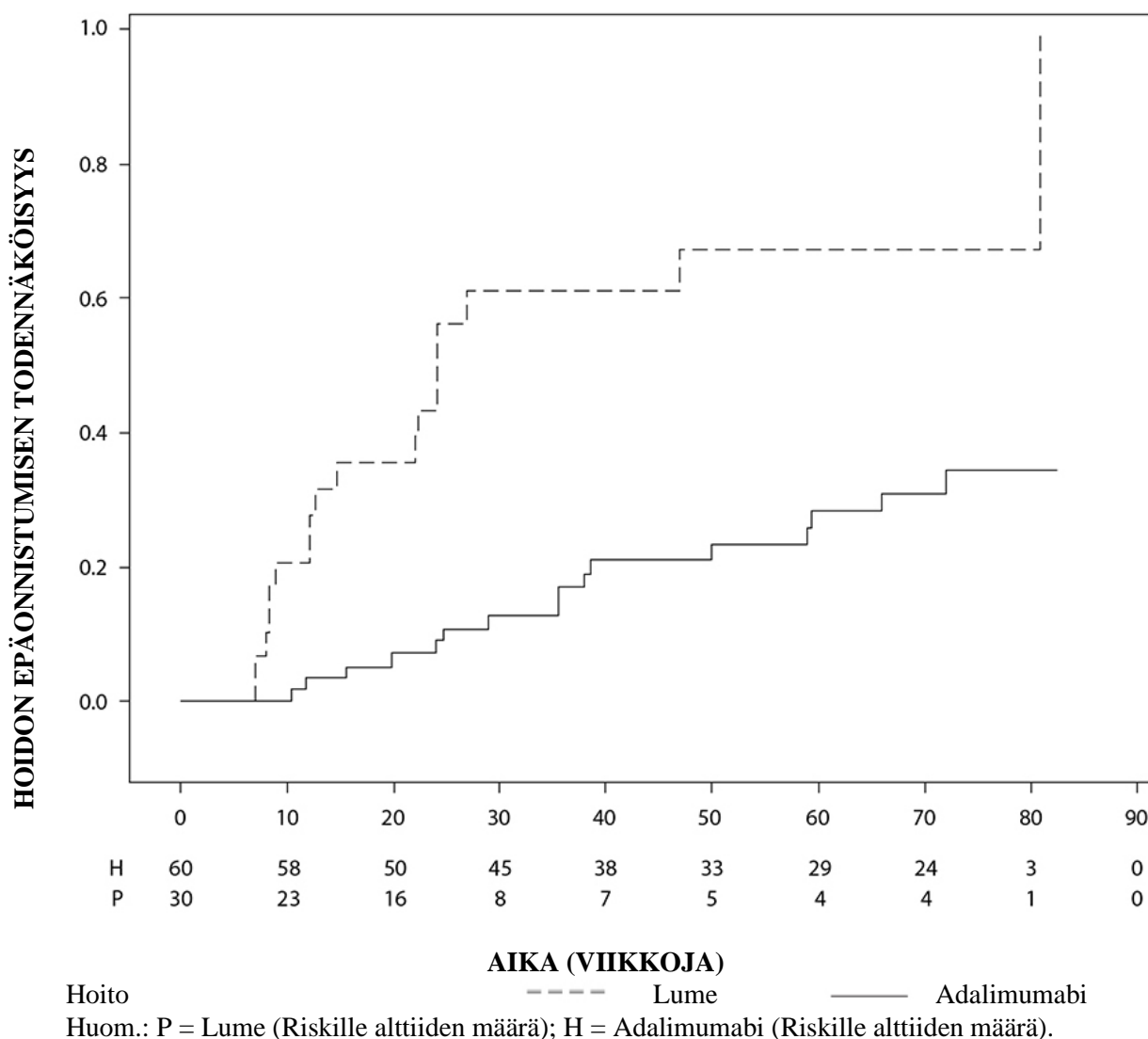
JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

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

Kliininen vaste

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

Kuva 3: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan-Meier-käyrinä lasten uveittitutkimuksessa



5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Ihonalaisen 40 mg:n adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 mikrog/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8-9 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 mikrog/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 mikrog/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 mikrog/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 mikrog/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 mikrog/ml (variaatiokerroin 79 %).

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

Adalimumabialtistus nuorilla HS-potilailla ennustettiin käyttäen populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat kaikkien käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla pediatriisilla potilailla (lasten psoriaasi, idiopaattinen juveniili nivelreuma, Crohnin tauti lapsilla ja

entesiitteihin liittyvä artriitti). Suositeltu annostusohjelma HS-tautia sairastaville nuorille 40 mg joka toinen viikko. Koska adalimumabialtistukseen voivat vaikuttaa kehon koko, painavimmat nuoret, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä siitä, että saavat aikuisille tarkoitetun annoksen eli 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 mikrog/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 mikrog/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 mikrog/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml ja pienen annoksen ryhmässä $3,5 \pm 2,2$ mikrog/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 $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg joka viikko) tai $6,7 \pm 3,5$ mikrog/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 mikrog/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8 mikrog/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

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

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

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti,

Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä ≥ 40 kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

Altistus-vastesuhde 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 $\mu\text{g/ml}$ (95 % luottamusväli 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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 $\mu\text{g/ml}$ (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 sukupuoliella 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- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti
Kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti
Meripihkahappo
Kaksiemäksinen natriumsuksinaatti
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Mannitoli
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku tai esitötetty kynä ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitötetty Imraldi-ruisku tai esitötetty Imraldi-kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 31 päivän ajan. Ruisku tai kynä tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

0,4 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasi), jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus, kumimäntä (klorobutyylia), männän varsi, turvarunko sekä sormituki potilaskäyttöön.

Pakkaukset:

- 1 esitötetty ruisku ja 2 puhdistuslappua
- 2 esitötettyä ruiskua, kummassakin 1 puhdistuslappu
- 4 esitötettyä ruiskua, kussakin 1 puhdistuslappu
- 6 esitötettyä ruiskua, kussakin 1 puhdistuslappu

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

0,4 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä kertakäyttökynässä, jonka sisällä on esitötetty ruisku. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu tyypin I lasista, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus ja kumimäntä (klorobutyylia).

Pakkaukset:

- 1 esitötetty kynä ja 2 puhdistuslappua
- 2 esitötettyä kynää, kummassakin 1 puhdistuslappu
- 4 esitötettyä kynää, kussakin 1 puhdistuslappu
- 6 esitötettyä kynää, kussakin 1 puhdistuslappu

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. elokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Tanska

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korean tasavalta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajien (valmistajien) nimi ja osoite

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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**

Ennen Imraldi-valmisteen lanseeraamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien jakelutavat ja kaikki muut mahdolliset hoito-ohjelmaan liittyvät seikat. Koulutusohjelma koostuu Potilaskortista.

Potilaskorttien tulisi sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- vakavat infektiot
- tuberkuloosi
- syöpä
- hermoston häiriöt
- rokotukset.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (ESITÄYTETYN RUISKUN PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

2 puhdistuslappua

2 esitäytettyä ruiskua

2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä ruiskua

4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä ruiskua

6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Avaa.

Kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/17/1216/002 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/17/1216/003 4 esitäytettyä ruiskua
EU/1/17/1216/004 6 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imraldi 40 mg injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (ESITÄYTETYN KYNÄN PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä
2 puhdistuslappua

2 esitäytettyä kynää
2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä kynää
4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä kynää
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
Tässä esitäytetyssä kynässä ei ole painiketta.

Avaa.

Kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/005 1 esitäytetty kynä
EU/1/17/1216/006 2 esitäytettyä kynää
EU/1/17/1216/007 4 esitäytettyä kynää
EU/1/17/1216/008 6 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imraldi 40 mg injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (INJEKTIOPULLON PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

Sisältää 2 koteloa, joista kumpikin on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Sisältää 2 koteloa, ja yksi kotelo sisältää:

- 1 injektiopullo
- 1 steriili injektioruisku
- 1 steriili neula
- 1 steriili injektiopullon välikappale
- 2 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa.

Vain kertakäyttöön.

Lapsille.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/009

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (INJEKTIOPULLON PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

1 injektiopullo

1 steriili injektioruisku

1 steriili neula

1 steriili injektiopullon välikappale

2 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa.

Vain kertakäyttöön.

Lapsille.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/009

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

Vain kertakäyttöön.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (ESITÄYTETYN RUISKUN PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n ruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: yksiemäksinen natriumfosfaatti (monohydraatti), kaksiemäksinen natriumfosfaatti (heptahydraatti), meripihkahappo, kaksiemäksinen natriumsuksinaatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

2 puhdistuslappua

2 esitäytettyä ruiskua

2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä ruiskua

4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä ruiskua

6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Avaa.

Kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/010 1 esitäytetty ruisku
EU/1/17/1216/011 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/17/1216/012 4 esitäytettyä ruiskua
EU/1/17/1216/013 6 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imraldi 40 mg injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (ESITÄYTETYN KYNÄN PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n kynä sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: yksiemäksinen natriumfosfaatti (monohydraatti), kaksiemäksinen natriumfosfaatti (heptahydraatti), meripihkahappo, kaksiemäksinen natriumsuksinaatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä
2 puhdistuslappua

2 esitäytettyä kynää
2 puhdistuslappua

4 esitäytettyä kynää
4 puhdistuslappua

6 esitäytettyä kynää
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
Tässä esitäytetyssä kynässä ei ole painiketta.

Avaa.

Kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1216/014 1 esitäytetty kynä
EU/1/17/1216/015 2 esitäytettyä kynää
EU/1/17/1216/016 4 esitäytettyä kynää
EU/1/17/1216/017 6 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imraldi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imraldi 40 mg injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,4 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lisäksi lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Imraldi-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukanasasi hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Imraldi-injektiosi (tai lapsesi injektion) 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 esitetään:

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

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään

Imraldi sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on lääke, joka vaikuttaa elimistösi immuuni(puolustus)järjestelmään.

Imraldi on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

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

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

Adalimumabin kohde on proteiini nimeltä tuumorinekrositekijä (TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on edellä kuvattuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Imraldi vähentää näiden sairauksien tulehdusprosessia.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

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

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

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Imraldia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelinen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia 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.

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

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

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

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Imraldia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Imraldia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 30 kg:aa painavilla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Imraldia käytetään

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Imraldi toimii vähentäen tätä tulehdusta.

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

Älä käytä Imraldi-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta.

Allerginen reaktio

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

Infektio

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

Tuberkuloosi

- Ennen Imraldi-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut **tuberkuloosin** oireiden ja löydösten varalta, koska Imraldia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja seulontatestit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä Potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka 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 sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosi 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-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Imraldi saattaa aktivoita HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65-vuotiaat

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

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkäriillesi käyttäväsi Imraldia, mikäli olet menossa **leikkaukseen tai hammashoitoon**. Lääkärisi voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee **demyelinoiva sairaus** (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Imraldi-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt **rokotteet** sisältävät sairauksia aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä mutta eläviä muotoja, eikä näitä rokotteita saa antaa Imraldi-hoidon aikana. Tarkista asia lääkäriiltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa, että lapsi saa mahdollisuuksien mukaan kaikki ikänsä ja rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen Imraldi-hoidon aloittamista. Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Imraldi-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkäriille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

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

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

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

Syöpä

- Imraldia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyypisiä **syöpiä**. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi **lymfooman** (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Imraldia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu Imraldia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös atsatiopriini- tai merkaptopuriini-nimisillä lääkkeillä. Kerro lääkäriille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Imraldi-hoidon lisäksi.
- Lisäksi Imraldi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **muuta ihosyöpiä kuin melanoomia**. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioalueita tai aiempien vauriokohtien tai -alueiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkäriillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt **muuta syöpiä kuin lymfoomia**. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

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

Lapset ja nuoret

- Älä anna Imraldia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Imraldi

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

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

Älä käytä Imraldia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektoriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Imraldin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Imraldi sisältää natriumia ja sorbitolia

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Natrium

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

3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään

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

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

Esitötetty Imraldi-ruisku ja esitötetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitötettyä Imraldi-ruiskua tai esitötettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatriisille potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

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

Nivelreumapotilaille metotreksaattilääkitystä jatketaan Imraldin käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Imraldia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Imraldin lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg adalimumbia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelinen lastenreuma lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Imraldin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

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

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

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kahtena 40 mg:n injektiona samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annoksia kerran viikossa tai 80 mg annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

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

Suosittelu Imraldi-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota) kahden viikon kuluttua, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

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

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

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

Tavanomainen annostus on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa tihentää annostusta tai suurentaa annosta, niin että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (tämä annos voidaan antaa neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja kahden viikon kuluttua tästä annetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveitti

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

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

Ei-infektioperäinen uveitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

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

Tavanomainen Imraldi-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

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

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

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

Antotapa

Imraldi annetaan injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet kohdasta 7.

Jos käytät enemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Imraldia 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 Imraldi-valmistetta

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

Jos lopetat Imraldi-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Imraldi tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoitoon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertoheimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (kiinteä turvotus, jossa on hyytynyttä verta)
- 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 (elimistöön kertyneen nesteen aiheuttama kudosturvotus)
- kuume
- verihutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imujärjestelmän syöpä (imukudossyöpä eli lymfooma) ja melanooma (yksi ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (esiintyy yleisimmin sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydäninfarkti
- 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 (rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti

- hermostohäiriöt (esim. silmään johtavan näköhermon tulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, joka on sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutumisen)
- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin 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. Imraldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitötetty Imraldi-ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 28 päivää – huolehdithan suojata sitä valolta. Kun ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista, on se käytettävä 28 päivän sisällä tai hävitettävä, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imraldi sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa toimitetaan 0,8 ml:n kirrkaana tai opaalinhohtoisena ja värittömänä tai vaaleanruskeana liuksena.

Imraldi on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 2, 4 tai 6 esitötetty(ä) ruisku(a) (tyypin I lasi). Ruiskuun kuuluu ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus, kumimäntä, männän varsi, turvarunko sekä sormituki potilaskäyttöön. Kussakin pakkauksessa on 2, 2, 4 tai 6 alkoholipitoista puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

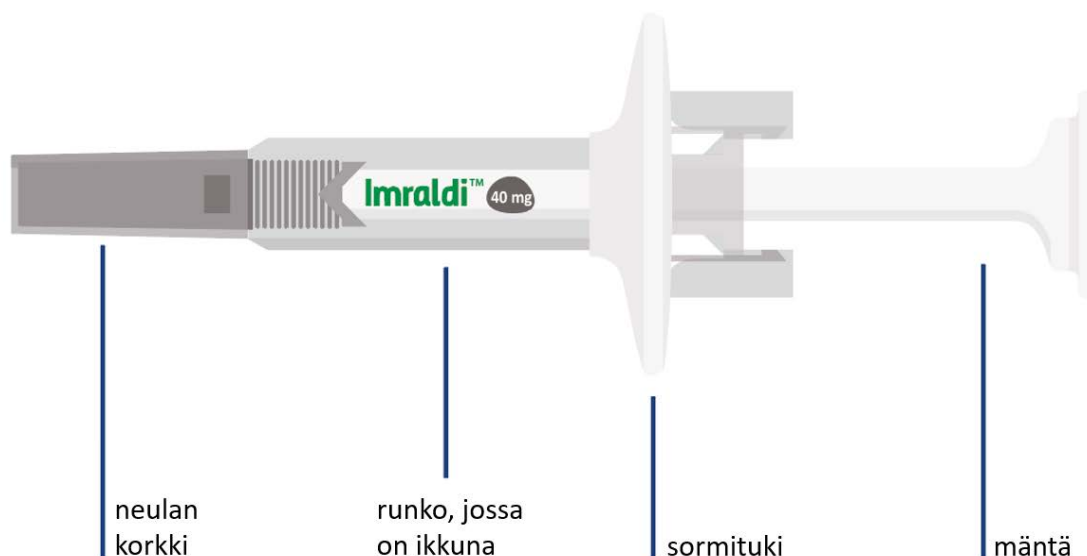
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Noudattamalla tarkasti näitä käyttöohjeita opit pian pistämään varmasti ja rutiininomaisesti.

- Ennen pistämistä pyydä lääkärinä tai hoitajaa näyttämään, miten esitäytettyä ruiskua käytetään. Lääkärin tai hoitajan pitää varmistaa, että osaat käyttää ruiskua oikein.

Esitäytetty kerta-annosruisku



Kun olet painanut männän kokonaan alas, neula palautuu itsestään takaisin rungon sisään. Tämän avulla estetään neulanpistovammoja.

Esitäytetystä ruiskusta huolehtiminen

Ruiskun sailyttminen

- Sailyt ruisku jakaapissa. l laita sitä pakastimeen.
- Pidä ruisku omassa pakkauksessaan, suojassa valolta.
- Pidä ruisku poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Ruiskun hävittäminen

- Käytä yhtä ruiskua vain yhden kerran. l koskaan käytä ruiskua uudelleen.
- Hävitä käyttämäsi neula pudottamalla se erityiseen jäteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Varoitukset

- Jos olet pudottanut ruiskun korkin ollessa siinä KIINNI, voit käyttö ruiskua. Jos olet pudottanut ruiskun ILMAN korkkia, l käytä ruiskua. Neula voi olla likainen tai vahingoittunut.
- l käytä vahingoittunutta ruiskua.

Pistoskohdan hoito

- Valitse pistoskohdaksi alue, jossa on paksu rasvakudos:
Paksun rasvakudoksen alueet, kuten esimerkiksi vatsa, ovat yleensä parhaita pistämisen kannalta. Niissä iho on helpompi puristaa poimulle ja neulan työntäminen ihoon oikein on helpompaa.
- Pistä eri kohtaan joka pistokerralla:
Valitse sellainen pistoskohta, johon ei ole vähään aikaan annettu pistosta. Näin vältät kiipeytymisen ja mustelmat.
- Paina mäntää hitaasti:
Joskus nopeat injektiot voivat aiheuttaa kipua. Jos painat ruiskun mäntää hitaasti, pistäminen tuntuu vähemmän.

Pistoksen antaminen esitäytettyä ruiskua käyttäen

1. Ota kaikki tarvikkeet esiin



Aseta esitäytetty ruisku ja alkoholipitoiset puhdistuslaput puhtaalle, kuivalle pinnalle.

- Muista pestä kädet!
- Älä poista korkkia vielä!

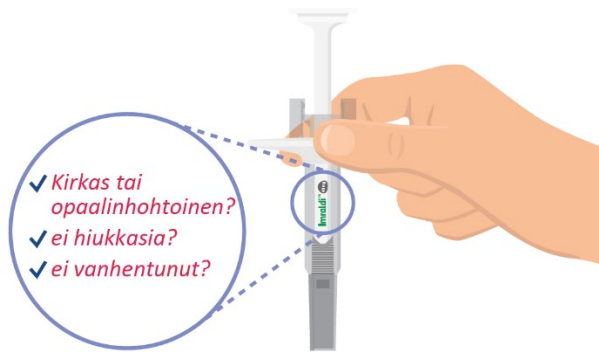
2. Odota 15–30 minuuttia



Odota 15–30 minuuttia niin että esitäytetty ruisku lämpiää huoneenlämpöiseksi. Tämä auttaa vähentämään pistettäessä mahdollisesti tuntuva kipua.

- Älä poista korkkia vielä!

3. Tarkasta lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä

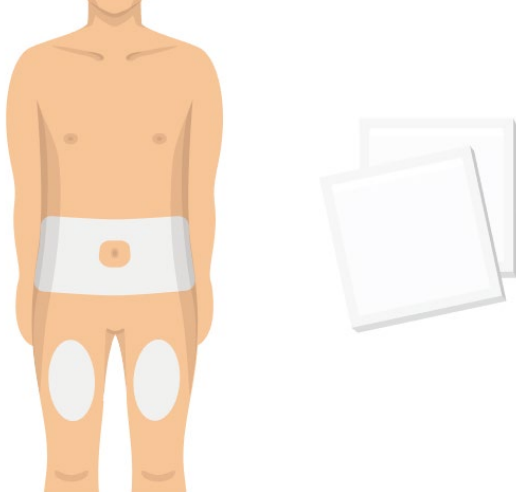


Varmista aina, että lääke on kirkasta tai opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, että siinä ei ole hiukkasia eikä viimeinen käyttöpäivämäärä ole mennyt. Jos lääke ei ole kirkasta tai opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, jos siinä on hiukkasia tai jos se on vanhentunut, älä käytä sitä.

Jos näet lääkkeessä yhden tai useamman ilmakuplan, se ei haittaa. Sitä ei pidä ryhtyä poistamaan.

- Älä poista korkkia vielä!

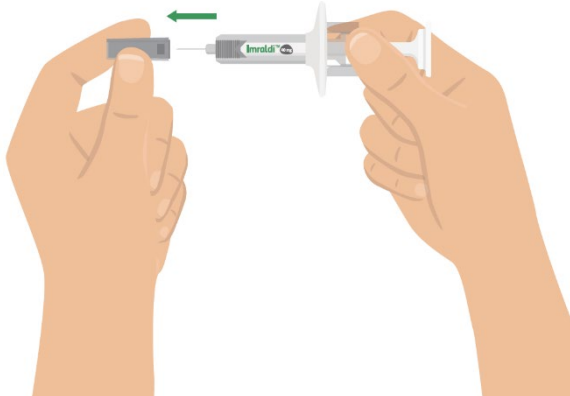
4. Valitse pistoskohta ja puhdista sen iho



Valitse pistoskohta ihoalueiltasi. Vatsa (paitsi napaa ympäröivä alue) tai reidet ovat parhaita. Puhdista pistoskohta alkoholipitoisella puhdistuslapulla. Älä koske puhdistettua aluetta enää ennen injektiota.

- Älä valitse ihoaluetta, jossa on kipua, mustelmia, arpia, hilsettä tai punoittavia läiskiä.

5. Vedä neulan korkki irti

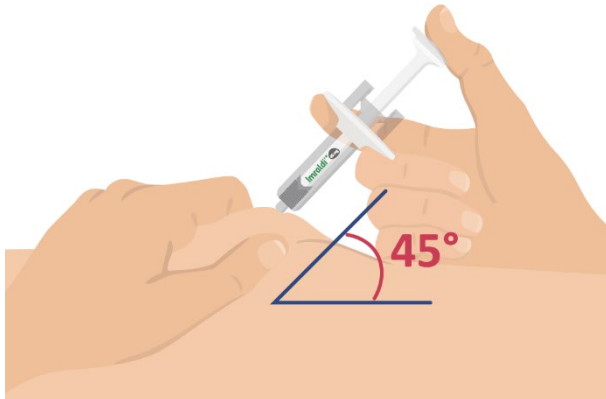


Vedä neulan korkki irti varovasti.

Neulasta saattaa tässä yhteydessä valua muutama tippa nestettä. Tämä on normaalia.

Jos poistat korkin neulasta ennen kuin olet valmis pistämään, **älä laita korkkia enää takaisin neulaan**, sillä tällöin neula voisi taipua tai vahingoittua. Saattaisit pistää itseäsi vahingossa tai lääkettä saattaisi mennä hukkaan.

6. Purista iho poimulle ja työnnä neula ihoon



Purista iho poimulle varovasti ja työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45 asteen kulmassa.

7. Paina mäntä kokonaan alas



Pidä ruiskusta tukevasti kiinni ja paina mäntä kokonaan alas.

Nosta tämän jälkeen peukalosi irti ruiskusta niin, että neula vetäytyy pois ihosta, ruiskun rungon sisään.

8. Vedä ruisku irti ihosta ja hävitä se

Olet saanut annoksen, jos...

- ✓ *neula palautui*
- ✓ *mäntä painui kokonaan alas*
- ✓ *lääkettä ei vuotanut ulos (pieni tippa saa vuotaa)*



Vedä ruisku irti ihosta.

Pistettyäsi Imraldin varmista, että neula on palautunut rungon sisään. Heitä sitten käytetty ruisku erityiseen jätteenastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

- Etkö ole varma siitä, saitko annoksen pistettyä? Ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitältetty kynä adalimumabi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lisäksi lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Imraldi-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukanas hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Imraldi-injektiosi (tai lapsesi injektion) 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 esitetään:

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

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään

Imraldi sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on lääke, joka vaikuttaa elimistösi immuuni(puolustus)järjestelmään.

Imraldi on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

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

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

Adalimumabin kohde on proteiini nimeltä tuumorinekroositekijä (TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on edellä kuvattuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Imraldi vähentää näiden sairauksien tulehdusprosessia.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

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

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

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Imraldia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia 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.

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

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

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

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Imraldia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Imraldia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 30 kg:aa painavilla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Imraldia käytetään

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Imraldi toimii vähentäen tätä tulehdusta.

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

Älä käytä Imraldi-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta.

Allerginen reaktio

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

Infektio

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

Tuberkuloosi

- Ennen Imraldi-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut **tuberkuloosin** oireiden ja löydösten varalta, koska Imraldia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja seulontatestit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä Potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka 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 sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosi 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-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Imraldi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65-vuotiaat

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

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkärillesi käyttäväsi Imraldia, mikäli olet menossa **leikkaukseen tai hammashoitoon**. Lääkärisi voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

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

Rokotteet

- Tietyt **rokotteet** sisältävät sairauksia aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä mutta eläviä muotoja, eikä näitä rokotteita saa antaa Imraldi-hoidon aikana. Tarkista asia lääkäritäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa, että lapsi saa mahdollisuuksien mukaan kaikki ikänsä ja rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen Imraldi-hoidon aloittamista. Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Imraldi-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkäriille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

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

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

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

Syöpä

- Imraldia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyypisiä **syöpiä**. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi **lymfooman** (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Imraldia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu Imraldia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös atsatiopriini- tai merkaptopuriini-nimisillä lääkkeillä. Kerro lääkäriille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Imraldi-hoidon lisäksi.
- Lisäksi Imraldi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **muuta ihosyöpiä kuin melanoomia**. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioalueita tai aiempien vauriokohtien tai -alueiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt **muuta syöpiä kuin lymfoomia**. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

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

Lapset ja nuoret

- Älä anna Imraldia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä kynää, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Imraldi

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

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

Älä käytä Imraldia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektoriskin takia. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Imraldin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Imraldi sisältää natriumia ja sorbitolia

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per esitäytetty kynä. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Natrium

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

3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään

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

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

Esitötetty Imraldi-ruisku ja esitötetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitötettyä Imraldi-ruiskua tai esitötettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatrialle potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

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

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Imraldin käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Imraldia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Imraldin lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg adalimumbia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelinen lastenreuma

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Imraldin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

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

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

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kahtena 40 mg:n injektiona samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annosta kerran viikossa tai 80 mg:n annosta joka toinen viikko. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

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

Suosittelu Imraldi-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

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

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

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

Tavanomainen annostus on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa tihentää annostusta tai suurentaa annosta, niin että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (tämä annos voidaan antaa neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja kahden viikon kuluttua tästä annetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

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

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

Ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

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

Tavanomainen Imraldi-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

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

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

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

Antotapa

Imraldi annetaan injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet kohdasta 7.

Jos käytät enemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Imraldia 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 unohtat käyttää Imraldi-valmistetta

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

Jos lopetat Imraldi-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Imraldi tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertoaiheisuus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (kiinteä turvotus, jossa on hyytynyttä verta)
- 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 (elimistöön kertyneen nesteen aiheuttama kudosturvotus)
- kuume
- verihutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imujärjestelmän syöpä (imukudossyöpä eli lymfooma) ja melanooma (yksi ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (esiintyy yleisimmin sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydäninfarkti
- 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 (rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti

- hermostohäiriöt (esim. silmään johtavan näköhermon tulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, joka on sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutumisen)
- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla 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)
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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 maksaentsyymi-arvot.

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. Imraldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitäytetty Imraldi-kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 28 päivää – huolehdihan suojata sitä valolta. Kun kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista, on se käytettävä 28 päivän sisällä tai hävitettävä, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imraldi sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä toimitetaan 0,8 ml:n kirkkaana tai opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleanruskeana liuksena.

Imraldi on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytetty(ä) kynä(ä), jonka(joiden) sisällä on esitäytetty ruisku (tyypin I lasi). Kynään kuuluu ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus ja kumimäntä potilaskäyttöön. Kussakin pakkauksessa on vastaavasti 2, 2, 4 tai 6 alkoholipitoista puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

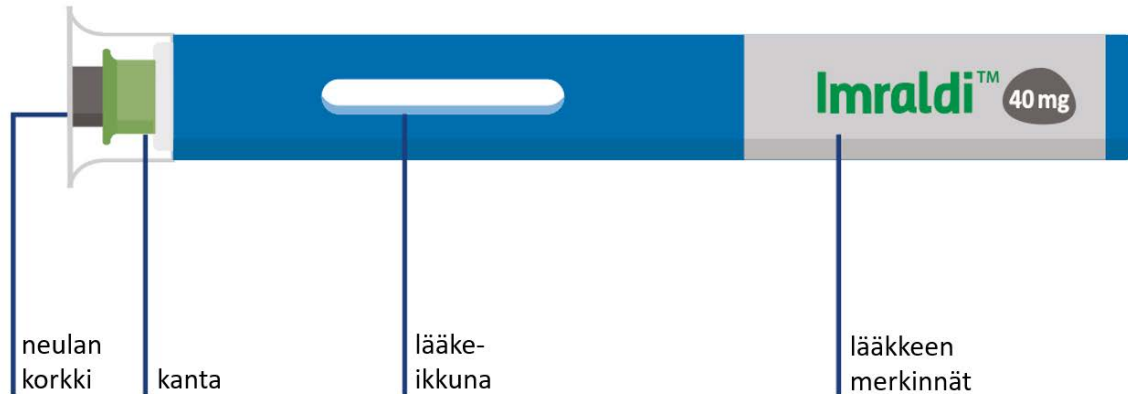
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Noudattamalla tarkasti näitä käyttöohjeita opit pian pistämään varmasti ja rutiininomaisesti.

- Ennen pistämistä pyydä lääkäriä tai hoitajaa näyttämään, miten esitäytettyä kynää käytetään. Lääkäri tai hoitaja pitää varmistaa, että osaat käyttää kynää oikein.

Esitäytetty kerta-annoskynä



Tässä esitäytetyssä kynässä ei ole painiketta.

Neula on piilossa vihreän kannan alla. Kun painat esitäytetyn kynän tiukasti ihoa vasten, injektio alkaa automaattisesti.

Esitäytetystä kynästä huolehtiminen

Kynän säilyttäminen

- Säilytä kynä jääkaapissa. Älä laita sitä pakastimeen.
- Pidä kynä omassa pakkauksessaan, suojassa valolta.
- Pidä kynä poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Kynän hävittäminen

- Käytä yhtä kynää vain yhden kerran. Älä koskaan käytä kynää uudelleen.
- Hävitä käyttämäsi kynä pudottamalla se erityiseen jätteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Varoitukset

- Jos olet pudottanut kynän korkin ollessa siinä **KIINNI**, voit käyttää kynää. Jos olet pudottanut kynän **ILMAN** korkkia, älä käytä kynää. Neula voi olla likainen tai vahingoittunut.
- Älä käytä vahingoittunutta kynää.

Pistoskohdan hoito

- Valitse pistoskohdaksi alue, jossa on paksu rasvakudos:
Paksun rasvakudoksen alueet, kuten esimerkiksi vatsa, ovat yleensä parhaita pistämisen kannalta. Niissä neulan työntäminen ihoon oikein on helpompaa.
- Pistä eri kohtaan joka pistokerralla:
Valitse sellainen pistoskohta, johon ei ole vähään aikaan annettu pistosta. Näin vältät kipeytymisen ja mustelmat.

Pistoksen antaminen esitäytettyä kynää käyttäen

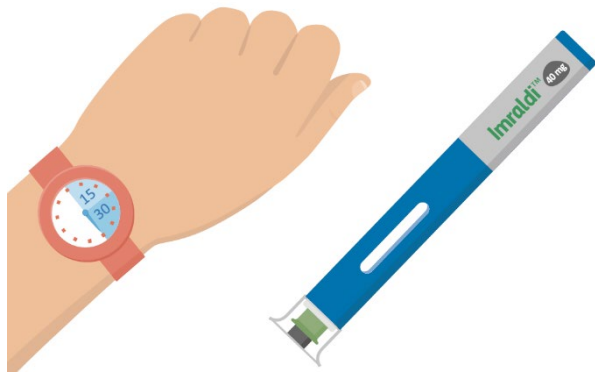
1. Ota kaikki tarvikkeet esiin



Aseta esitäytetty kynä ja alkoholipitoiset puhdistuslaput puhtaalle, kuivalle pinnalle.

- Muista pestä kädet!
- Älä poista korkkia vielä!

2. Odota 15–30 minuuttia



Odota 15-30 minuuttia niin että esitäytetty kynä lämpiää huoneenlämpöiseksi. Tämä auttaa vähentämään pistettäessä mahdollisesti tuntuva kipua.

- Älä poista korkkia vielä!

3. Tarkasta lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä

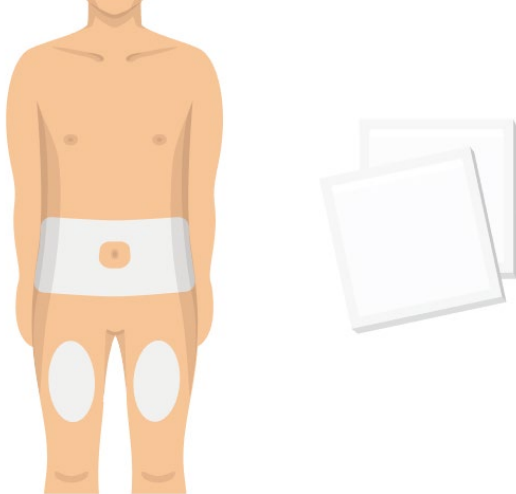


Varmista aina, että lääke on kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanuskeaa, että siinä ei ole hiukkasia eikä viimeinen käyttöpäivämäärä ole mennyt. Jos lääke ei ole kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanuskeaa, jos siinä on hiukkasia tai jos se on vanhentunut, älä käytä sitä.

Jos näet lääkkeessä yhden tai useamman ilmakuplan, se ei haittaa. Sitä ei pidä ryhtyä poistamaan.

- Älä poista korkkia vielä!

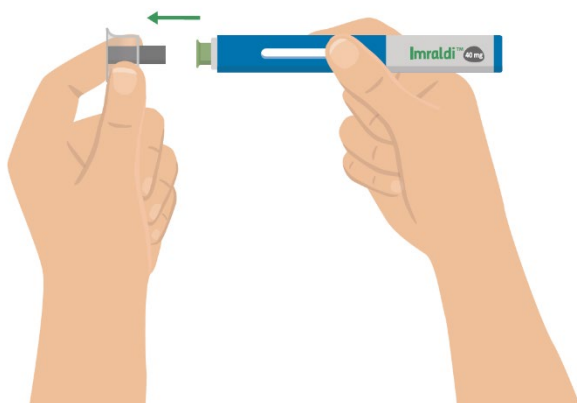
4. Valitse pistoskohta ja puhdista sen iho



Valitse pistoskohta ihoalueiltasi. Vatsa (paitsi napaa ympäröivä alue) tai reidet ovat parhaita. Puhdista pistoskohta alkoholipitoisella puhdistuslapulla. Älä koske puhdistettua aluetta enää ennen injektiota.

- Älä valitse ihoaluetta, jossa on kipua, mustelmia, arpia, hilsettä tai punoittavia läiskiä.

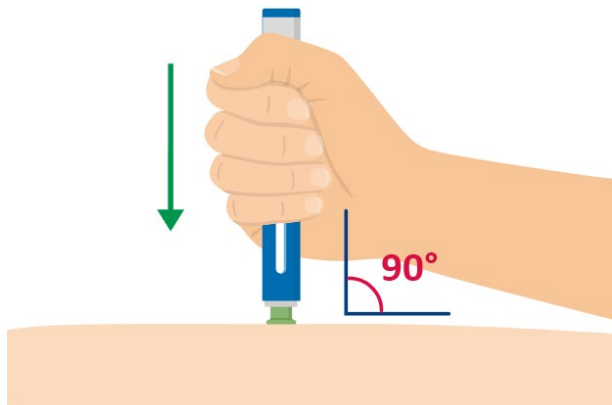
5. Vedä neulan läpinäkyvä korkki irti



Vedä neulan läpinäkyvä korkki ja sen metallinen keskuskappale varovasti irti kynästä. Neulasta saattaa tässä yhteydessä valua muutama tippa nestettä. Tämä on normaalia.

Jos poistat korkin neulasta ennen kuin olet valmis pistämään, **älä laita korkkia enää takaisin neulaan**, sillä tällöin neula voisi taipua tai vahingoittua. Saattaisit pistää itseäsi vahingossa tai lääkettä saattaisi mennä hukkaan.

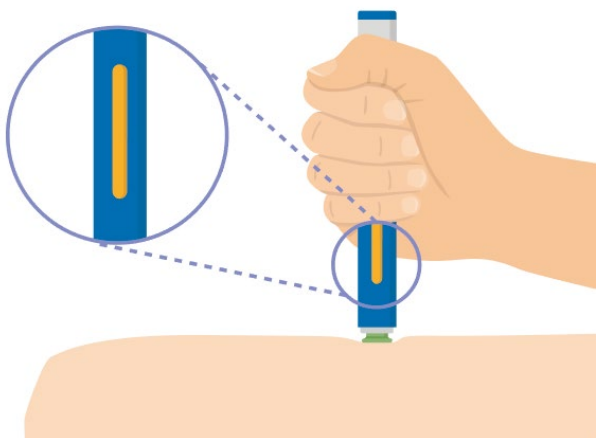
6. Aseta vihreä kanta ihoa vasten, paina ja pidä



Aseta vihreä kanta kohtisuoraan (90 astetta) ihoasi vasten ja aloita injektio painamalla koko esitäytettyä kynää alaspäin.

- Kun painat kynää alaspäin, injektio alkaa. Saatat kuulla ensimmäisen napsahduksen.

7. Pidä paikoillaan ihoa vasten



Pidä kynää ihoasi vasten kunnes keltainen osoitin täyttää lääkeikkunan ja pysähtyy paikoilleen.

- Saatat kuulla toisen napsahduksen useita sekunteja myöhemmin.

8. Varmista, että injektio onnistui ja hävitä kynä

Olet saanut annoksen, jos...

- ✓ *ikkuna on "kauttaaltaan" keltainen*
- ✓ *lääkettä ei vuotanut ulos (pieni tippa saa vuotaa)*



Pistettyäsi Imraldin varmista, että koko lääkeikkuna on keltainen.

Heitä sitten käytetty kynä erityiseen jäteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

- Etkö ole varma siitä, saitko annoksen pistettyä? Ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos adalimumabi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lisäksi lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen lapsesi Imraldi-hoidon aloittamista ja Imraldi-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukanasasi tai lapsesi mukana hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan lapsesi viimeisen Imraldi-injektion 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 lapsesi kokee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

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

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään

Imraldi sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on lääke, joka vaikuttaa elimistön immuuni(puolustus)järjestelmään.

Imraldi on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- lasten läiskäpsoriaasi
- nuorten hidradenitis suppurativa
- lasten Crohnin tauti
- lasten haavainen paksusuolitulehdus
- lasten uveiitti.

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

Adalimumabin kohde on proteiini nimeltä tuumorinekroositekijä (TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on edellä kuvattuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Imraldi vähentää näiden sairauksien tulehdusprosessia.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Imraldia käytetään moninivelisten lastenreuman ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia moninivelisten lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Imraldia käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4-17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa 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.

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

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Imraldi on tarkoitettu Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsilla. Potilaille saatetaan antaa ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus. Imraldia käytetään 6-17-vuotiaille lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Lapsesi saae ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Imraldia sairauden oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Lasten uveiitti

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Imraldia käytetään lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa. Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Imraldi toimii vähentäen tätä tulehdusta.

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

Älä käytä Imraldi-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos lapsella on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsella on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos lapsella on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos hänellä on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta.

Allerginen reaktio

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

Infektio

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

Tuberkuloosi

- Ennen Imraldi-hoidon aloittamista lääkäri tutkii lapsen **tuberkuloosin** oireiden ja löydösten varalta, koska Imraldia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen lapsesi aikaisempien sairauksien kartoitus, ja seulontatestit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä lapsen Potilaskorttiin. Jos lapsella 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 lääkärille, jos lapsesi on asunut tai matkustanut alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia, esiintyy.
- Jos lapsella on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille, jos lapsesi on **B-hepatiittiviruksen (HBV)** kantaja, jos hänellä on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on lapsen kohdalla mahdollinen. Lääkärin tulisi testata lapsesi HBV-infektion varalta. Imraldi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos lapsi käyttää muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkärille, että lapsi käyttää Imraldia, mikäli lapsi on menossa **leikkaukseen tai hammashoitoon**. Lääkäri voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos lapsella on tai hänelle tulee **demyelinoiva sairaus** (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkäri päättää, sopiiko Imraldi-hoito hänelle tai voiko hän jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos lapsellesi tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt **rokotteet** sisältävät sairauksia aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä mutta eläviä muotoja, eikä näitä rokotteita saa antaa Imraldi-hoidon aikana. Tarkista asia lääkäriltä ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa, että lapsi saa mahdollisuuksien mukaan kaikki ikänsä ja rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Imraldi-hoidon aloittamista. Jos käytit Imraldia raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Imraldi-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos lapsella on **lievä sydämen vajaatoiminta** ja hän käyttää Imraldia, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli lapsella on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli lapsella ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää, soveltuuko Imraldi lapsellesi.

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos lapsella esiintyy pitkäkestoinen **kuumeilua**, hän saa helposti **mustelmia** tai **verenvuotoja**, tai on hyvin **kalpea**, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Imraldia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä **syöpiä**. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi **lymfooman** (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos lapsesi käyttää Imraldia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu Imraldia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös atsatiopriini- tai merkaptopuriini-

nimisillä lääkkeillä. Kerro lääkärille, jos lastasi hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Imraldi-hoidon lisäksi.

- Lisäksi Imraldi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **muita ihosyöpiä kuin melanoomia**. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioalueita tai aiempien vauriokohtien tai -alueiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt **muita syöpiä kuin lymfoomia**. Jos lapsella on keuhkohtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoito hänelle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

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

Muut lääkevalmisteet ja Imraldi

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

Imraldia 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.

Lapsesi ei saa käyttää Imraldia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Imraldi-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Imraldi-injektion jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imraldia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Imraldia voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.

On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Imraldin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Imraldi sisältää natriumia ja sorbitolia

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per injektiopullo. Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Natrium

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

3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma ohjeiden suhteen tai jos sinulla on kysyttävää. Lääkäri voi määrätä toista vahvuutta Imraldia, jos lapsesi tarvitsee eri annoksen.

Moninivelistä lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavat lapset, nuoret ja aikuiset

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

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

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

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

Suosittelun Imraldi-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

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

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lapsesi lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

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

Tavanomainen annostus on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lapsesi lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri saattaa tihentää annostusta tai suurentaa annosta, niin että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

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

Tavanomainen Imraldi-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa. Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

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

Tavanomainen Imraldi-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa. Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa

Imraldi annetaan injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet kohdasta 7.

Jos käytät enemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos käytät vähemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Imraldi-nestettä vahingossa vähemmän tai harvemmin kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että lapsesi on ottanut vähemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus tai injektiopullo aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohtat käyttää Imraldi-valmistetta

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

Jos lopetat Imraldi-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Imraldi tulee keskustella lapsesi lääkärin kanssa. Lapsesi oireet voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertoheimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (kiinteä turvotus, jossa on hyytynyttä verta)
- 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 (elimistöön kertyneen nesteen aiheuttama kudosturvotus)
- kuume
- verihutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imujärjestelmän syöpä (imukudossyöpä eli lymfooma) ja melanooma (yksi ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (esiintyy yleisimmin sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydäninfarkti
- 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 (rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti

- hermostohäiriöt (esim. silmään johtavan näköhermon tulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, joka on sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutumisen)
- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla 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)
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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 lapsesi kokeehaittavaikutuksia, 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. Imraldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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 Imraldi sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, injektiopullossa toimitetaan 0,8 ml:n kirkkaana tai opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleanruskeana liuksena.

Imraldi-injektiopullo on lasinen injektiopullo, jossa on adalimumabiliuosta. Yhdessä pakkauksessa on 2 koteloa, joissa kussakin on 1 injektiopullo, 1 tyhjä steriili injektioruisku, 1 neula, 1 injektiopullon välikappale sekä 2 alkoholipitoista puhdistuslappua.

Imraldia voi olla saatavilla injektiopullossa, esitäytetyssä ruiskussa ja/tai esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Sími: + 354 800 9836

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

7. Käyttöohjeet

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, kuinka Imraldin pistäminen tapahtuu. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lapsesi lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle pistämistekniikan ja lapselle annettavan lääkemäärän. Älä yritä pistää lapsen lääkettä ennen kuin varmasti osaat valmistaa ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

Jos seuraavia ohjeita ei noudateta, lääke voi kontaminoitua, jolloin lapsi saattaa saada infektion (tulehduksen).

Tätä injektiota ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa tai injektiopullossa.

Injektiopullosta huolehtiminen

Injektiopullon säilyttäminen

- Säilytä injektiopullo jääkaapissa. Älä laita sitä pakastimeen.
- Pidä injektiopullo omassa pakkauksessaan, suojassa valolta.
- Pidä injektiopullo poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Injektiopullon hävittäminen

- Käytä yhtä injektiopulloa vain yhden kerran. Älä koskaan käytä injektiopulloa ja muita pakkauksen tarvikkeita uudelleen.
- Hävitä käyttämäsi injektiopullo pudottamalla se erityiseen jäteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Pistoskohdan hoito

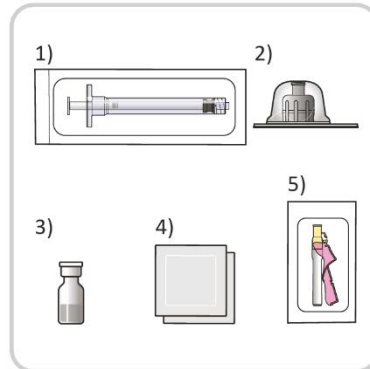
- Valitse pistoskohdaksi alue, jossa on paksu rasvakudos: Paksun rasvakudoksen alueet, kuten esimerkiksi vatsa, ovat yleensä parhaita pistämisen kannalta. Niissä iho on helpompi puristaa poimulle ja neulan työntäminen ihoon oikein on helpompaa.
- Pistä eri kohtaan joka pistoskerralla: Valitse sellainen pistoskohta, johon ei ole vähään aikaan annettu pistosta. Näin vältät kipeytymisen ja mustelmat.
- Paina mäntää hitaasti: Joskus nopeat injektiot voivat aiheuttaa kipua. Jos painat ruiskun mäntää hitaasti, pistäminen tuntuu vähemmän.

Pistoksen antaminen injektiopullolla käyttäen

1) Valmistelu

- Varmista, että tiedät, miten suuri annos (montako millilitraa) lapselle tulee antaa. Jos et tiedä annosta, **ÄLÄ JATKA LÄÄKKEEN ANTOA**, vaan pyydä lisäohjeita lääkäriltä.
- Tarvitset jätteitä varten erityissäiliön, esim. terävän ja viiltävän jätteen säiliön tai sairaanhoitajan, lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisen muun säiliön. Aseta se työtasolle.
- Pese kädet huolellisesti.
- Ota pakkauksesta kotelo, jossa on yksi ruisku, yksi injektiopullon välikappale, yksi injektiopullo, kaksi puhdistuslappua ja yksi neula. Jos pakkaukseen jää vielä toinen kotelo myöhempää käyttöä varten, vie se heti takaisin jääkaappiin.
- Tarkista pakkauksen viimeinen käyttöpäivä. **ÄLÄ** käytä mitään pakkauksessa olevaa tarviketta pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle, mutta **ÄLÄ** poista niitä vielä omista pakkauksistaan.

- 1) Yksi 1 ml ruisku
- 2) Yksi injektiopullon välikappale
- 3) Yksi lapsille tarkoitettu Imraldi-injektionestepullo
- 4) 2 puhdistuslappua
- 5) Yksi neula

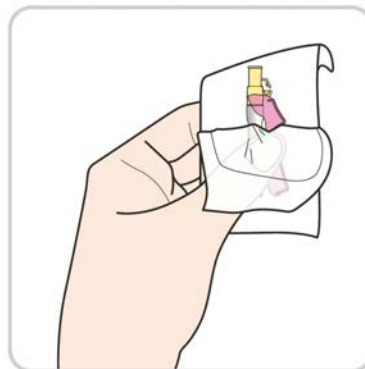


- Imraldi on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleanruskea neste. **ÄLÄ** käytä sitä, jos neste ei ole kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa tai jos siinä on hiukkasia.

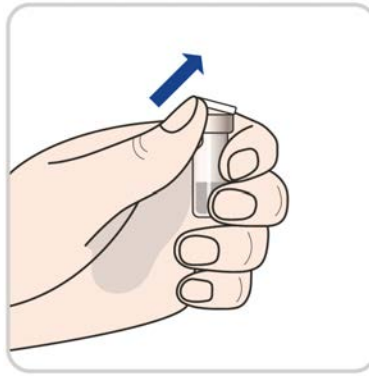
2) Imraldi-annoksen valmistelu pistosta varten

Käsittely yleensä: **ÄLÄ** hävitä mitään tarvikkeita ennen kuin pistos on annettu kokonaan.

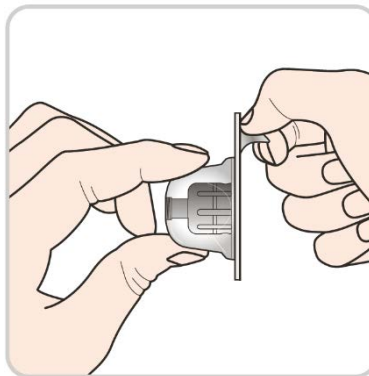
- Valmistele neula käyttöä varten avaamalla pakkausta siitä päästä, joka on lähempänä keltaista ruiskun yhdyskappaletta. Avaa pakkausta vain sen verran, että keltainen ruiskun yhdyskappale tulee näkyviin.
Aseta pakkaus tasolle niin, että sen kirkas puoli on ylöspäin.



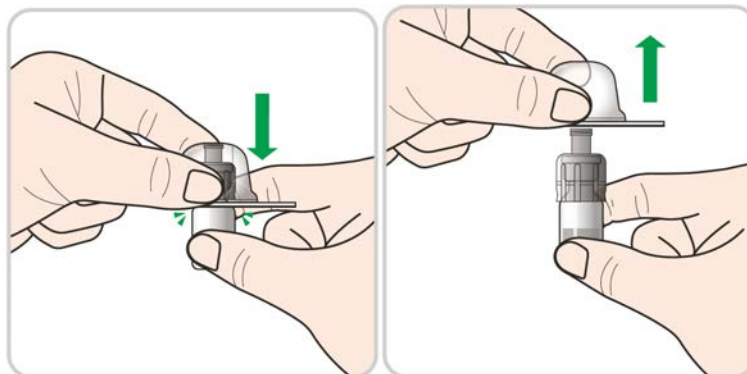
- Irrota injektiopullon valkoinen muovikorkki niin, että injektiopullon tulpan yläosa tulee näkyviin.



- Pyyhi injektiopullon tulppa toisella puhdistuslapulla. Kun injektiopullon tulppa on pyyhitty, sitä EI saa enää koskettaa.
- Poista injektiopullon välikappaleen pakkauksen suojakalvo, mutta älä ota välikappaletta ulos pakkauksesta.



- Pitele injektiopulloa niin, että sen tulppa on ylöspäin.
- Kiinnitä edelleen kirkkaassa pakkauksessaan oleva välikappale injektiopullon tulppaan painamalla sitä alaspäin, kunnes välikappale naksahdaa paikoilleen.
- Kun olet varma, että välikappale on kiinnittynyt injektiopulloon, voit poistaa välikappaleen pakkauksen nostamalla sen pois välikappaleen päältä.
- Aseta injektiopullo ja välikappale yhdessä varovaisesti puhtaalle työtasolle. Varmista, että injektiopullo ei kaadu. **ÄLÄ** koske välikappaleeseen.



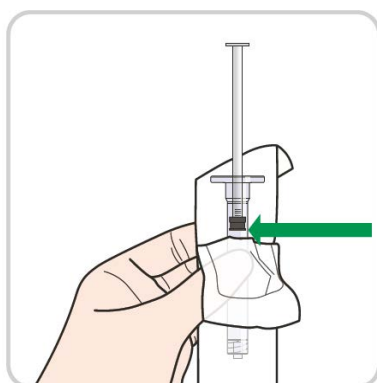
- Valmiste ruisku avaamalla sen pakkausta siitä päästä, joka on lähempänä ruiskun männän valkoista tappia.
- Avaa kirkasta pakkausta juuri sen verran, että männän valkoinen tappi tulee esiin, mutta älä ota ruiskua pois pakkauksesta.
- Pidä kiinni ruiskun pakkauksesta ja vedä männän valkoista tappia HITAASTI ulos 0,1 ml lapselle määrättyä annosta pidemmälle. (Jos esimerkiksi lapselle määrätty annos on 0,5 ml, vedä

männän valkoista tappia ulos 0,6 ml merkkiin asti.) **ÄLÄ KOSKAAN** vedä tappia ulos pidemmälle kuin 0,9 ml merkin kohdalle, olipa lapselle määrätty annos mikä tahansa.

- Lääkeannos korjataan myöhemmin lapselle määrättyä annosta vastaavaksi.
- Männän valkoista tappia **EI SAA** vetää kokonaan ulos ruiskusta.

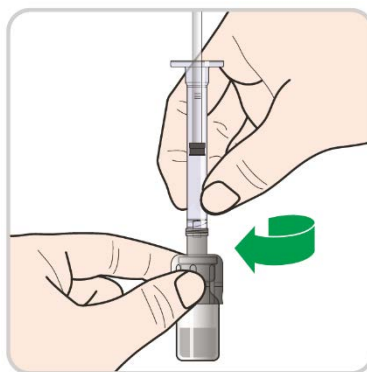
HUOM.

Jos vedät männän valkoisen tapin kokonaan ulos ruiskusta, hävitä ruisku ja pyydä Imraldin toimittaneesta apteekista uusi ruisku. **ÄLÄ** yritä asettaa männän valkoista tappia uudelleen paikoilleen.

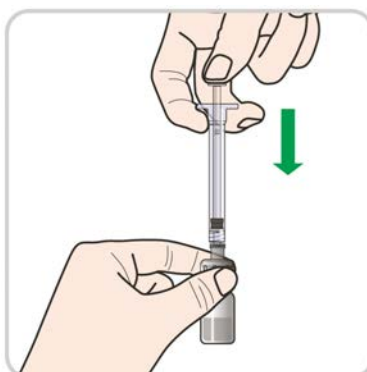


Annos + 0,1 ml

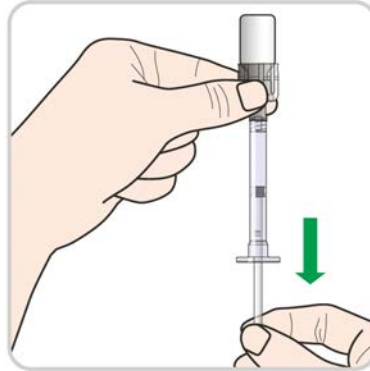
- **ÄLÄ** käytä männän valkoista tappia ruiskun poistamiseen pakkauksesta. Pitele ruiskua alueelta, johon on merkitty annosvälit, ja vedä ruisku pakkauksesta. **ÄLÄ** laske missään vaiheessa ruiskua käsistäsi.
- Pidä tiukasti kiinni injektiopullon välikappaleesta, aseta ruiskun kärki välikappaleeseen ja kierrä ruiskua toisella kädellä myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni. **ÄLÄ** kiristä liikaa.



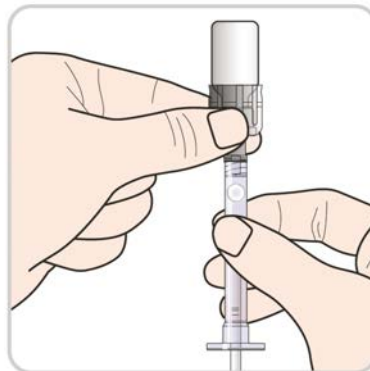
- Pidä kiinni injektiopullosta ja paina männän valkoinen tappi pohjaan asti. Tämä on tärkeää, jotta saat oikean annoksen. Pidä valkoista tappia pohjaan painettuna ja käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin.



- Vedä männän valkoinen tappi **HITAASTI** ulos 0,1 ml lapselle määrättyä annosta pidemmälle. Tämä on tärkeää, jotta saat oikean annoksen. Annos korjataan lapselle määrättyä annosta vastaavaksi kohdassa 4 (Annoksen valmistelu). Jos lapselle määrätty annos on 0,5 ml, vedä valkoista tappia ulos 0,6 ml merkkiin asti. Näet, kuinka lääkeneste imeytyy injektiopullosta ruiskuun.



- Paina männän valkoinen tappi pohjaan asti, jolloin lääkeneste puristuu takaisin injektiopulloon. Vedä männän valkoinen tappi uudelleen **HITAASTI** ulos 0,1 ml lapselle määrättyä annosta pidemmälle. Tämä on tärkeää, jotta saat oikean annoksen ja jotta lääkenesteeseen ei jää ilmakuplia eikä ilmatiloja. Annos korjataan lapselle määrättyä annosta vastaavaksi kohdassa 4 (Annoksen valmistelu).

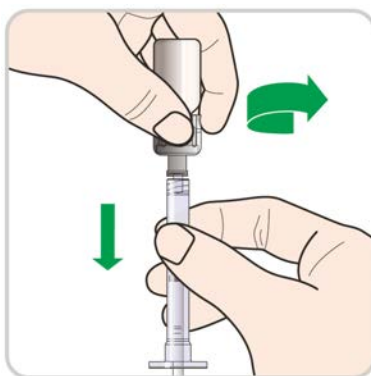


- Jos ruiskussa näkyy ilmakuplia tai ilmatiloja, tämä vaihe tulee ehkä toistaa enintään 3 kertaa. **ÄLÄ** ravistele ruiskua.

HUOM.

Jos vedät männän valkoisen tapin kokonaan ulos ruiskusta, hävitä ruisku ja pyydä Imraldin toimittaneesta apteekista uusi ruisku. **ÄLÄ** yritä asettaa männän valkoista tappia uudelleen paikoilleen.

- Pitele ruiskua edelleen pystysuorassa ja pidä edelleen kiinni alueelta, johon on merkitty annosvälit. Kierrä injektiopullon välikappale toisella kädellä irti. Varmista, että injektiopullon välikappale ja injektiopullo irtoavat ruiskusta. **ÄLÄ** kosketa ruiskun kärkeä.



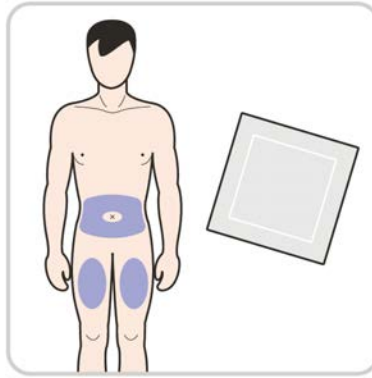
- Jos lähellä ruiskun kärkeä näkyy iso ilmakupla tai ilmatila, paina männän valkoista tappia **HITAASTI** ruiskuun, kunnes ruiskun kärkeen alkaa tulla nestettä. **ÄLÄ** paina männän valkoista tappia lapselle määrättyä annosta pidemmälle.
- Jos esimerkiksi lapselle määrätty annos on 0,5 ml, männän valkoista tappia **EI SAA** painaa 0,5 ml merkkiä pidemmälle.
- Tarkista, että ruiskussa on edelleen vähintään lapselle määrättyä annosta vastaava määrä nestettä. Jos ruiskussa on tätä pienempi määrä, **ÄLÄ** käytä ruiskua, vaan ota yhteys lääkäriin tai hoitajaan.
- Ota neulan pakkaus vapaaseen käteesi niin, että keltainen ruiskun yhdyskappale osoittaa alaspäin.
- Pidä ruiskua kädessäsi, aseta ruiskun kärki keltaiseen ruiskun yhdyskappaleeseen ja kierrä ruiskua kuvan nuolen osoittamalla tavalla, kunnes se on tiukasti kiinni. Neula on nyt kiinnitetty ruiskuun.



- Vedä neulan pakkaus pois, mutta **ÄLÄ** poista neulan kirkasta suojusta.
- Laske ruisku puhtaalle työtasolle. Siirry välittömästi pistoskohdan ja annoksen valmisteluun.

3) Pistoskohdan valinta ja valmistelu

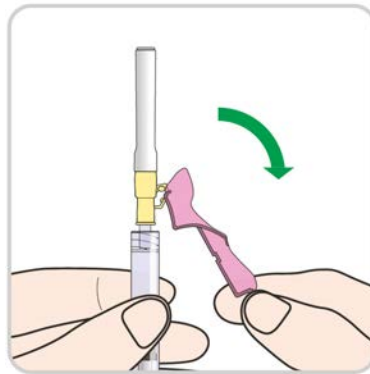
- Valitse pistokohta reideltä tai vatsalta (ei kuitenkaan napaa ympäröivältä alueelta). **ÄLÄ** käytä samaa pistoskohtaa kuin edellisen pistoksen yhteydessä.
- Uuden pistoskohdan tulee olla vähintään 3 cm päässä aikaisemmasta pistoskohdasta.



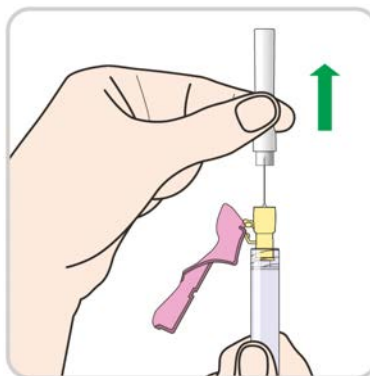
- **ÄLÄ** pistä alueelle, jonka ihossa on arkuutta, mustelmia, arpia, hilseilyä tai punaisia läikkiä. Tämä voi olla merkki tulehduksesta, joten tällöin tulee ottaa yhteys lääkäriin.
- Puhdista pistoskohta toisella puhdistuslapulla, jotta tulehdusriski on mahdollisimman pieni. **ÄLÄ** koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

4) Annoksen valmistelu

- Ota ruisku käteesi niin, että neula osoittaa ylöspäin.
- Käännä toisella kädellä neulan vaaleanpunainen suojuksen ruiskun päälle.



- Poista neulan kirkas suojuksen vetämällä sitä toisella kädellä suoraan ylöspäin.

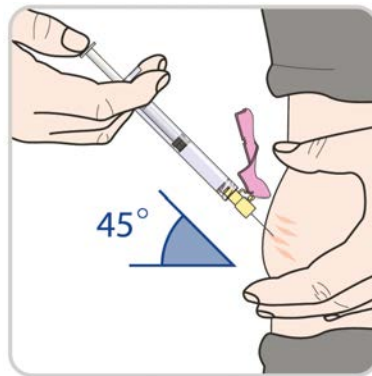


- Neula on puhdas.
- **ÄLÄ** kosketa neulaa.
- **ÄLÄ** laske ruiskua mihinkään, jos neulan kirkas suojuksen on jo poistettu.
- **ÄLÄ** pane neulan kirkasta suojusta takaisin neulan päälle.
- Pitele ruiskua silmien korkeudella neula ylöspäin osoittaen niin, että näet lääkemäärän selvästi. Varo ruiskauttamasta lääkenestettä silmäsi.
- Tarkista uudelleen, miten suuri annos lapselle on määrätty.

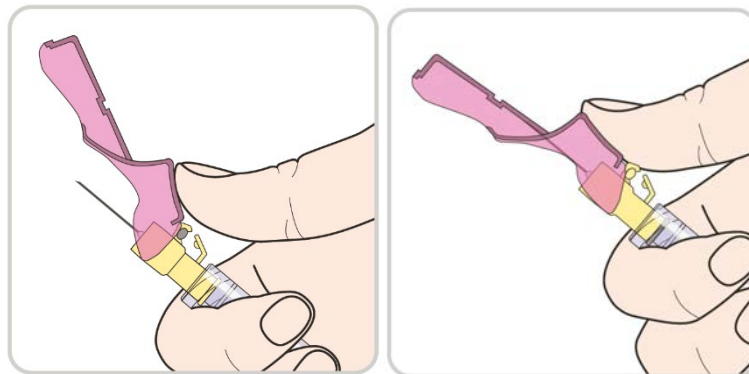
- Paina männän valkoista tappia varovasti ruiskuun, kunnes ruiskussa on lapselle määrätty annos lääkenestettä. Männän valkoista tappia painettaessa neulasta voi valua nestettä. **ÄLÄ** pyyhi neulaa äläkä ruiskua.

5) Imraldin pistäminen

- Tartu varovasti vapaalla kädellä puhdistettuun ihoalueeseen ja säilytä luja ote.
- Pidä toisella kädellä ruiskua 45-asteen kulmassa iholla.
- Työnnä neula yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä kokonaan ihon sisään.
- Päästä kädessä olevasta ihosta irti.
- Pistä lääkeneste kudoksiin painamalla männän valkoista tappia sisään, kunnes ruisku on tyhjä.
- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta. Huolehdi siitä, että vedät neulan ulos samassa kulmassa kuin missä se meni sisään.



- Käännä neulan vaaleanpunainen suojuksen varovasti neulan päälle ja napsauta se paikalleen. Laske ruisku ja siinä kiinni oleva neula työtasolle. **ÄLÄ** pane neulan kirkasta suojusta takaisin paikoilleen.



- Paina pistokohtaa harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Vähäistä verenvuotoa saattaa esiintyä. **ÄLÄ** hiero pistokohtaa. Siihen voi halutessa laittaa laastarin.

6) Tarvikkeiden hävittäminen

- Tarvitset jätteitä varten erityissäiliön, esim. terävän ja viiltävän jätteen säiliön tai sairaanhoitajan, lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisen muun säiliön.
- Pane ruisku, jossa neula on edelleen kiinni, sekä injektiopullo ja injektiopullon välikappale terävän ja viiltävän jätteen säiliöön. **ÄLÄ** hävitä niitä tavallisen talousjätteen mukana.
- Ruiskua, neulaa, injektiopulloa ja injektiopullon välikappaletta **EI SAA KOSKAAN** käyttää uudelleen.
- Pidä erityissäiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Hävitä kaikki muut käytetyt tarvikkeet tavallisen talousjätteen mukana.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lisäksi lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Imraldi-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukanasasi hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Imraldi-injektiosi (tai lapsesi injektion) 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 esitetään:

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

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään

Imraldi sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on lääke, joka vaikuttaa elimistösi immuuni(puolustus)järjestelmään.

Imraldi on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

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

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

Adalimumabin kohde on proteiini nimeltä tuumorinekroositekijä (TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on edellä kuvattuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Imraldi vähentää näiden sairauksien tulehdusprosessia.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

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

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

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Imraldia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia 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.

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

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

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

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Imraldia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Imraldia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 30 kg:aa painavilla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Imraldia käytetään

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Imraldi toimii vähentäen tätä tulehdusta.

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

Älä käytä Imraldi-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta.

Allerginen reaktio

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

Infektio

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

Tuberkuloosi

- Ennen Imraldi-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut **tuberkuloosin** oireiden ja löydösten varalta, koska Imraldia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja seulontatestit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä Potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka 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 sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosi 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-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Imraldi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65-vuotiaat

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

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkäriillesi käyttäväsi Imraldia, mikäli olet menossa **leikkaukseen tai hammashoitoon**. Lääkärisi voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee **demyelinoiva sairaus** (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Imraldi-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt **rokotteet** sisältävät sairauksia aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä mutta eläviä muotoja, eikä näitä rokotteita saa antaa Imraldi-hoidon aikana. Tarkista asia lääkäriiltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa, että lapsi saa mahdollisuuksien mukaan kaikki ikänsä ja rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Imraldi-hoidon aloittamista. Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Imraldi-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkäriille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

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

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

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

Syöpä

- Imraldia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyypisiä **syöpiä**. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi **lymfooman** (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Imraldia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu Imraldia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös atsatiopriini- tai merkaptopuriini-nimisillä lääkkeillä. Kerro lääkäriille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Imraldi-hoidon lisäksi.
- Lisäksi Imraldi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **muuta ihosyöpiä kuin melanoomia**. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioalueita tai aiempien vauriokohtien tai -alueiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkäriillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt **muuta syöpiä kuin lymfoomia**. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

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

Lapset ja nuoret

- Älä anna Imraldia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Imraldi

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

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

Älä käytä Imraldia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektoriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Imraldin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Imraldi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,4 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään

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

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

Esitötetty Imraldi-ruisku ja esitötetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitötettyä Imraldi-ruiskua tai esitötettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatriisille potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

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

Nivelreumapotilaille metotreksaattilääkitystä jatketaan Imraldin käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Imraldia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Imraldin lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg adalimumbia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivellinen lastenreuma lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus lapsilla, nuorilla ja aikuisilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Imraldin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostuta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

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

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

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

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

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kahtena 40 mg:n injektiona samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annoksia kerran viikossa tai 80 mg annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

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

Suosittelu Imraldi-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota) kahden viikon kuluttua, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

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

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

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

Tavanomainen annostus on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa tihentää annostusta tai suurentaa annosta, niin että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (tämä annos voidaan antaa neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja kahden viikon kuluttua tästä annetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveitti

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

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Imraldi-valmisteiden kanssa. Imraldi voidaan antaa myös yksistään.

Ei-infektioperäinen uveitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

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

Tavanomainen Imraldi-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

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

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

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

Antotapa

Imraldi annetaan injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet kohdasta 7.

Jos käytät enemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Imraldia 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 unohtat käyttää Imraldi-valmistetta

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

Jos lopetat Imraldi-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Imraldi tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoiton yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)

- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (kiinteä turvotus, jossa on hyytynyttä verta)
- 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 (elimistöön kertyneen nesteen aiheuttama kudosturvotus)
- kuume
- verihäiriöiden väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imujärjestelmän syöpä (imukudossyöpä eli lymfooma) ja melanooma (yksi ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (esiintyy yleisimmin sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydäninfarkti
- 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 (rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. silmään johtavan näköhermon tulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, joka on sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)

- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tunteaton (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin 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. Imraldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitötetty Imraldi-ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 31 päivää – huolehdihan suojata sitä valolta. Kun ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista, on se käytettävä 31 päivän sisällä tai hävitettävä, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imraldi sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat yksiemäksinen natriumfosfaatti (monohydraatti), kaksiemäksinen natriumfosfaatti (heptahydraatti), meripihkahappo, kaksiemäksinen natriumsuksinaatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa toimitetaan 0,4 ml:n kirkkaana tai opaalinhohtoisena ja värittömänä tai vaaleanruskeana liuksena.

Imraldi on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 2, 4 tai 6 esitötetty(ä) ruisku(a) (tyypin I lasi). Ruiskuun kuuluu ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus, kumimäntä, männän varsi, turvarunko sekä sormituki potilaskäyttöön. Kussakin pakkauksessa on 2, 2, 4 tai 6 alkoholipitoista puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

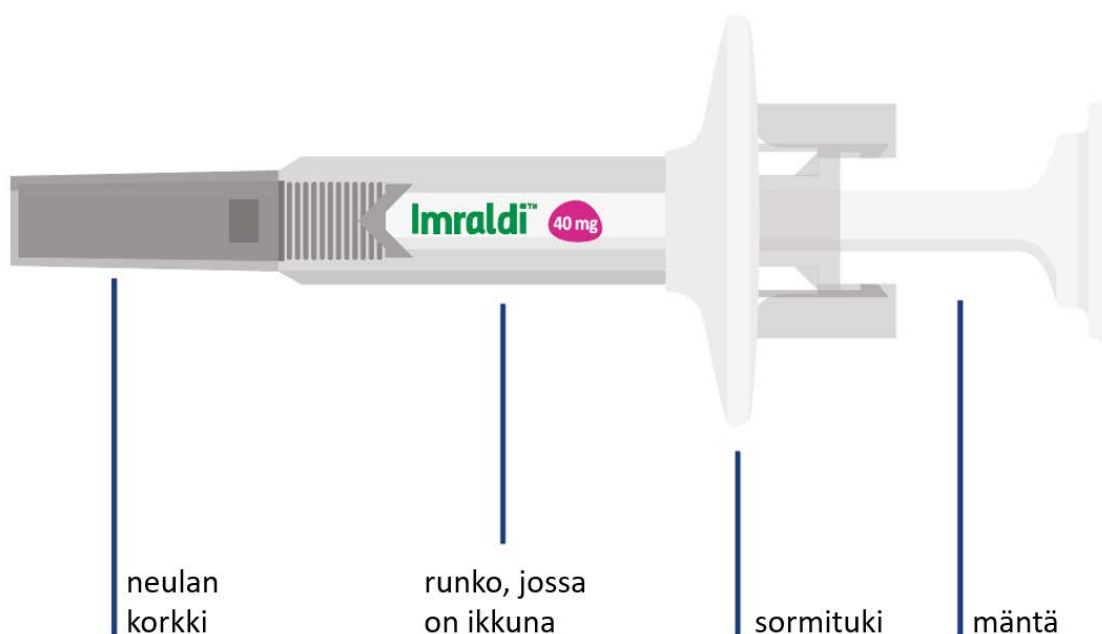
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Noudattamalla tarkasti näitä käyttöohjeita opit pian pistämään varmasti ja rutiininomaisesti.

- Ennen pistämistä pyydä lääkäriä tai hoitajaa näyttämään, miten esitäytettyä ruiskua käytetään. Lääkärin tai hoitajan pitää varmistaa, että osaat käyttää ruiskua oikein.

Esitäytetty kerta-annosruisku



Kun olet painanut männän kokonaan alas, neula palautuu itsestään takaisin rungon sisään. Tämän avulla estetään neulanpistovammoja.

Esitäytetystä ruiskusta huolehtiminen

Ruiskun säilyttäminen

- Säilytä ruisku jääkaapissa. Älä laita sitä pakastimeen.
- Pidä ruisku omassa pakkauksessaan, suojassa valolta.
- Pidä ruisku poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Ruiskun hävittäminen

- Käytä yhtä ruiskua vain yhden kerran. Älä koskaan käytä ruiskua uudelleen.
- Hävitä käyttämäsi neula pudottamalla se erityiseen jätteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Varoitukset

- Jos olet pudottanut ruiskun korkin ollessa siinä **KIINNI**, voit käyttää ruiskua. Jos olet pudottanut ruiskun **ILMAN** korkkia, älä käytä ruiskua. Neula voi olla likainen tai vahingoittunut.
- Älä käytä vahingoittunutta ruiskua.

Pistoskohdan hoito

- Valitse pistoskohdaksi alue, jossa on paksu rasvakudos:
Paksun rasvakudoksen alueet, kuten esimerkiksi vatsa, ovat yleensä parhaita pistämisen kannalta. Niissä iho on helpompi puristaa poimulle ja neulan työntäminen ihoon oikein on helpompaa.
- Pistä eri kohtaan joka pistokerralla:
Valitse sellainen pistoskohta, johon ei ole vähään aikaan annettu pistosta. Näin vältät kiipeytymisen ja mustelmat.
- Paina mäntää hitaasti:
Joskus nopeat injektiot voivat aiheuttaa kipua. Jos painat ruiskun mäntää hitaasti, pistäminen tuntuu vähemmän.

Pistoksen antaminen esitäytettyä ruiskua käyttäen

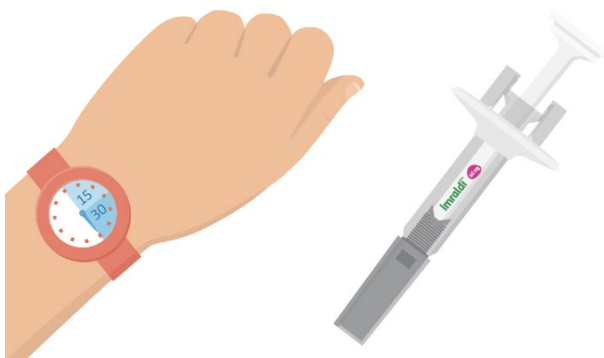
1. Ota kaikki tarvikkeet esiin



Aseta esitäytetty ruisku ja alkoholipitoiset puhdistuslaput puhtaalle, kuivalle pinnalle.

- Muista pestä kädet!
- Älä poista korkkia vielä!

2. Odota 15–30 minuuttia



Odota 15–30 minuuttia niin että esitäytetty ruisku lämpiää huoneenlämpöiseksi. Tämä auttaa vähentämään pistettäessä mahdollisesti tuntuva kipua.

- Älä poista korkkia vielä!

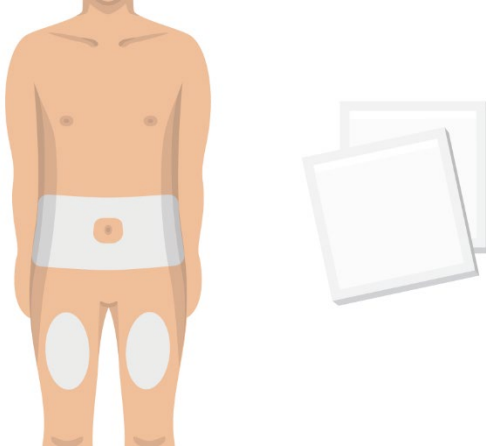
3. Tarkasta lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä



Varmista aina, että lääke on kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, että siinä ei ole hiukkasia eikä viimeinen käyttöpäivämäärä ole mennyt. Jos lääke ei ole kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, jos siinä on hiukkasia tai jos se on vanhentunut, älä käytä sitä. Jos näet lääkkeessä yhden tai useamman ilmakuplan, se ei haittaa. Sitä ei pidä ryhtyä poistamaan.

- Älä poista korkkia vielä!

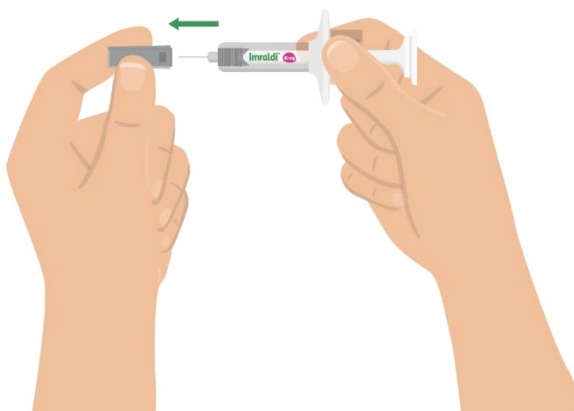
4. Valitse pistoskohta ja puhdista sen iho



Valitse pistoskohta ihoalueiltasi. Vatsa (paitsi napaa ympäröivä alue) tai reidet ovat parhaita. Puhdista pistoskohta alkoholipitoisella puhdistuslapulla. Älä koske puhdistettua aluetta enää ennen injektiota.

- Älä valitse ihoaluetta, jossa on kipua, mustelmia, arpia, hilsettä tai punoittavia läiskiä.

5. Vedä neulan korkki irti

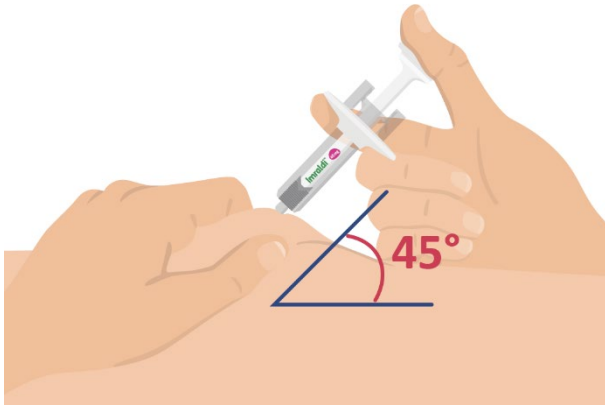


Vedä neulan korkki irti varovasti.

Neulasta saattaa tässä yhteydessä valua muutama tippa nestettä. Tämä on normaalia.

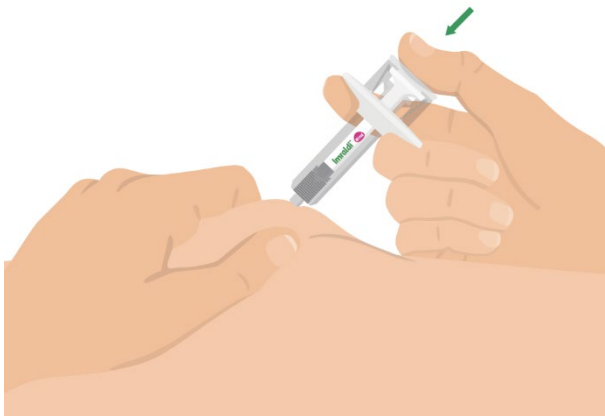
Jos poistat korkin neulasta ennen kuin olet valmis pistämään, **älä laita korkkia enää takaisin neulaan**, sillä tällöin neula voisi taipua tai vahingoittua. Saattaisit pistää itseäsi vahingossa tai lääkettä saattaisi mennä hukkaan.

6. Purista iho poimulle ja työnnä neula ihoon



Purista iho poimulle varovasti ja työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45 asteen kulmassa.

7. Paina mäntä kokonaan alas



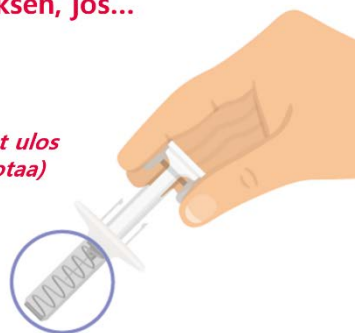
Pidä ruiskusta tukevasti kiinni ja paina mäntä kokonaan alas.

Nosta tämän jälkeen peukalosi irti ruiskusta niin, että neula vetäytyy pois ihosta, ruiskun rungon sisään.

8. Vedä ruisku irti ihosta ja hävitä se

Olet saanut annoksen, jos...

- ✓ *neula palautui*
- ✓ *mäntä painui kokonaan alas*
- ✓ *lääkettä ei vuotanut ulos (pieni tippa saa vuotaa)*



Vedä ruisku irti ihosta.

Pistettyäsi Imraldin varmista, että neula on palautunut rungon sisään. Heitä sitten käytetty ruisku erityiseen jätteastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

- Etkö ole varma siitä, saiko annoksen pistettyä? Ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitältetty kynä adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lisäksi lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Imraldi-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukanas hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Imraldi-injektiosi (tai lapsesi injektion) 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 esitetään:

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta
3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imraldi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Imraldi on ja mihin sitä käytetään

Imraldi sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on lääke, joka vaikuttaa elimistösi immuuni(puolustus)järjestelmään.

Imraldi on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- hidradenitis suppurativa
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus ja
- ei-infektioperäinen uveiitti.

Imraldin vaikuttava aine, adalimumabi, on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka kiinnittyvät tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohde on proteiini nimeltä tuumorinekroositekijä (TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on edellä kuvattuja tulehduksellisia sairauksia. Kiinnittymällä TNF α :aan Imraldi vähentää näiden sairauksien tulehdusprosessia.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Imraldia.

Imraldia voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Imraldi voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Imraldia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Imraldia voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat lapsuuden aikana.

Imraldia käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaille annetaan Imraldia 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.

Imraldia käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldi-hoitoa sairautesi oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Imraldia käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Imraldi voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Imraldia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Imraldia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 30 kg:aa painavilla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Imraldia käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Imraldi voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan Imraldia.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Imraldia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Imraldia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Imraldia käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissementumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Imraldi toimii vähentäen tätä tulehdusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta

Älä käytä Imraldi-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Imraldi-valmistetta.

Allerginen reaktio

- Jos sinulla on **allergisia reaktioita**, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Imraldin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektio

- Jos sinulla on jokin **tulehdus**, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säarihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Imraldin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Imraldi saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio, muut opportunistiset infektiot (epätavallisia infektioita, joita esiintyy varsinkin jos immuunijärjestelmä on heikentynyt) ja verenmyrkytys (sepsis). Harvinaisissa tapauksissa nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Imraldi-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut **tuberkuloosin** oireiden ja löydösten varalta, koska Imraldia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja seulontatestit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä Potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka 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 sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosi 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-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Imraldi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65-vuotiaat

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Imraldi-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Imraldi-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Kerro lääkäriillesi käyttäväsi Imraldia, mikäli olet menossa **leikkaukseen tai hammashoitoon**. Lääkärisi voi suositella Imraldin väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee **demyelinoiva sairaus** (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröivään eristävään kerrokseen, kuten esimerkiksi MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Imraldi-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt **rokotteet** sisältävät sairauksia aiheuttavien bakteerien tai viruksien heikennettyjä mutta eläviä muotoja, eikä näitä rokotteita saa antaa Imraldi-hoidon aikana. Tarkista asia lääkäriiltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa, että lapsi saa mahdollisuuksien mukaan kaikki ikänsä ja rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Imraldi-hoidon aloittamista. Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Imraldi-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkäriille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on **lievä sydämen vajaatoiminta** ja käytät Imraldia, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkäriillesi, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi päättää, soveltuuko Imraldi sinulle.

Kuume, mustelmat, verenvuodot tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä **kuumeilua**, saat helposti **mustelmia** tai **verenvuotoja**, tai olet hyvin **kalpea**, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Imraldia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyyppisiä **syöpiä**. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi **lymfooman** (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Imraldia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu Imraldia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös atsatiopriini- tai merkaptopuriini-nimisillä lääkkeillä. Kerro lääkäriille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Imraldi-hoidon lisäksi.
- Lisäksi Imraldi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **muuta ihosyöpiä kuin melanoomia**. Jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioalueita tai aiempien vauriokohtien tai -alueiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkäriillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt **muuta syöpiä kuin lymfoomia**. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Lupuksen kaltainen oireyhtymä

- Joskus harvoin Imraldi-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Imraldia moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä kynää, jos muita kuin 40 mg:n annoksia suositellaan.

Muut lääkevalmisteet ja Imraldi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Imraldia voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kulta-lääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Imraldia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektoriskin takia. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Imraldi-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Imraldi-injektion jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imraldia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Imraldia voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Imraldia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Imraldia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imraldi voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Imraldin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Imraldi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,4 ml:n annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Imraldi-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Esitötetty Imraldi-ruisku ja esitötetty Imraldi-kynä ovat saatavana vain 40 mg:n annoksena. Tämän vuoksi esitötettyä Imraldi-ruiskua tai esitötettyä Imraldi-kynää ei voida käyttää pediatriisille potilaille, joille pitää antaa kokonaista 40 mg:n annosta pienempi annos. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita pakkausmuotoja, joista on tarjolla sopiva vaihtoehto.

Imraldi pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Imraldin käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Imraldia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Imraldin lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg adalimumbia viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivellinen lastenreuma

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Imraldin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg

Imraldi-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän

Imraldi-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kahtena 40 mg:n injektiona samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annosta kerran viikossa tai 80 mg:n annosta joka toinen viikko. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Hidradenitis suppurativa 12– 17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittelu Imraldi-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaikutus on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (annettuna neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa tarpeeksi hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

6-17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän:

Tavanomainen annostus on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri saattaa tihentää annostusta tai suurentaa annosta, niin että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (tämä annos voidaan antaa neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja kahden viikon kuluttua tästä annetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi tihentää annostusta tai suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveitti

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Imraldin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Imraldi-valmisteiden kanssa. Imraldi voidaan antaa myös yksistään.

Ei-infektioperäinen uveitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg

Tavanomainen Imraldi-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän

Tavanomainen Imraldi-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Antotapa

Imraldi annetaan injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet kohdasta 7.

Jos käytät enemmän Imraldi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Imraldia 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 unohtat käyttää Imraldi-valmistetta

Jos unohtat annoksen, pistä seuraava Imraldi-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Imraldi-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Imraldi tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Imraldi-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana tai myöhemmin.

Hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasiuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä):

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)

- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. kipu alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (kiinteä turvotus, jossa on hyytynyttä verta)
- 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 (elimistöön kertyneen nesteen aiheuttama kudosturvotus)
- kuume
- verihäiriöiden väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta):

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imujärjestelmän syöpä (imukudossyöpä eli lymfooma) ja melanooma (yksi ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (esiintyy yleisimmin sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydäninfarkti
- 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 (rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta):

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. silmään johtavan näköhermon tulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, joka on sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)

- suolen puhkeama
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla 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)
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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. Imraldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksen etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen esitötetty Imraldi-kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 31 päivää – huolehdithan suojata sitä valolta. Kun kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista, on se käytettävä 31 päivän sisällä tai hävitettävä, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imraldi sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat yksiemäksinen natriumfosfaatti (monohydraatti), kaksiemäksinen natriumfosfaatti (heptahydraatti), meripihkahappo, kaksiemäksinen natriumsuksinaatti, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, mannitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Imraldi 40 mg injektioneste, liuos, esitötetyssä kynässä toimitetaan 0,4 ml:n kirkkaana tai opaalinhohtoisena ja värittömänä tai vaaleanruskeana liuksena.

Imraldi on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 2, 4 tai 6 esitötetty(ä) kynä(ä), jonka(joiden) sisällä on esitötetty ruisku (tyypin I lasi). Kynään kuuluu ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kova neulansuojus ja kumimäntä potilaskäyttöön. Kussakin pakkauksessa on vastaavasti 2, 2, 4 tai 6 alkoholipitoista puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pistoskohdan hoito

- Valitse pistoskohdaksi alue, jossa on paksu rasvakudos:
Paksun rasvakudoksen alueet, kuten esimerkiksi vatsa, ovat yleensä parhaita pistämisen kannalta. Niissä neulan työntäminen ihoon oikein on helpompaa.
- Pistä eri kohtaan joka pistokerralla:
Valitse sellainen pistoskohta, johon ei ole vähään aikaan annettu pistosta. Näin vältät kipeytymisen ja mustelmat.

Pistoksen antaminen esitäytettyä kynää käyttäen

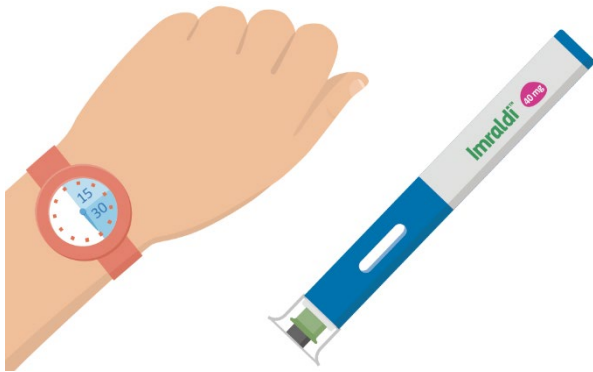
1. Ota kaikki tarvikkeet esiin



Aseta esitäytetty kynä ja alkoholipitoiset puhdistuslaput puhtaalle, kuivalle pinnalle.

- Muista pestä kädet!
- Älä poista korkkia vielä!

2. Odota 15–30 minuuttia



Odota 15-30 minuuttia niin että esitäytetty kynä lämpiää huoneenlämpöiseksi. Tämä auttaa vähentämään pistettäessä mahdollisesti tuntuva kipua.

- Älä poista korkkia vielä!

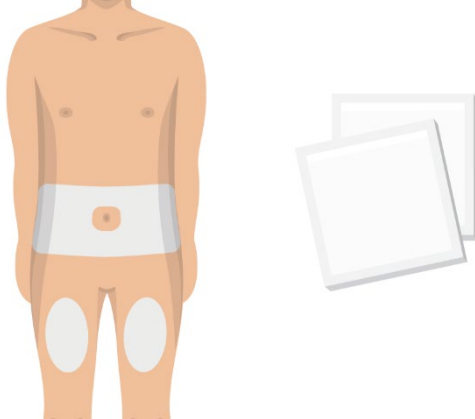
3. Tarkasta lääke ja viimeinen käyttöpäivämäärä



Varmista aina, että lääke on kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, että siinä ei ole hiukkasia eikä viimeinen käyttöpäivämäärä ole mennyt. Jos lääke ei ole kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleanruskeaa, jos siinä on hiukkasia tai jos se on vanhentunut, älä käytä sitä. Jos näet lääkkeessä yhden tai useamman ilmakuplan, se ei haittaa. Sitä ei pidä ryhtyä poistamaan.

- Älä poista korkkia vielä!

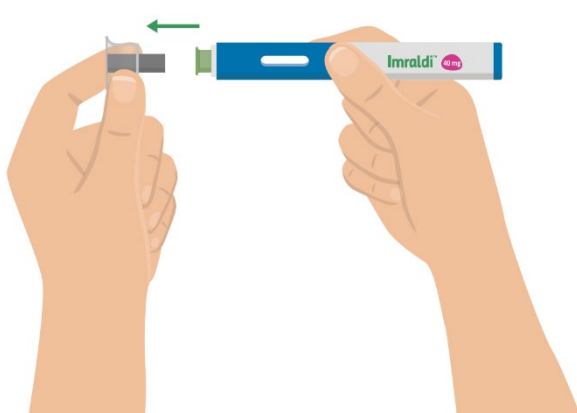
4. Valitse pistoskohta ja puhdista sen iho



Valitse pistoskohta ihoalueiltasi. Vatsa (paitsi napaa ympäröivä alue) tai reidet ovat parhaita. Puhdista pistoskohta alkoholipitoisella puhdistuslapulla. Älä koske puhdistettua aluetta enää ennen injeksiota.

- Älä valitse ihoaluetta, jossa on kipua, mustelmia, arpia, hilsettä tai punoittavia läiskiä.

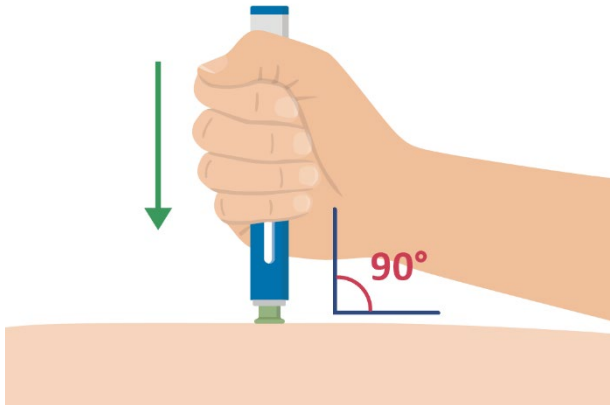
5. Vedä neulan läpinäkyvä korkki irti



Vedä neulan läpinäkyvä korkki ja sen metallinen keskuskappale varovasti irti kynästä. Neulasta saattaa tässä yhteydessä valua muutama tippa nestettä. Tämä on normaalia.

Jos poistat korkin neulasta ennen kuin olet valmis pistämään, **älä laita korkkia enää takaisin neulaan**, sillä tällöin neula voisi taipua tai vahingoittua. Saattaisit pistää itseäsi vahingossa tai lääkettä saattaisi mennä hukkaan.

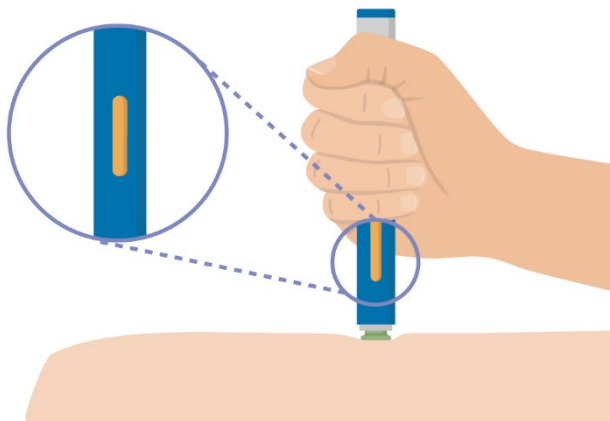
6. Aseta vihreä kanta ihoa vasten, paina ja pidä



Aseta vihreä kanta kohtisuoraan (90 astetta) ihoasi vasten ja aloita injektio painamalla koko esitäytettyä kynää alaspäin.

- Kun painat kynää alaspäin, injektio alkaa. Saatat kuulla ensimmäisen napsahduksen.

7. Pidä paikoillaan ihoa vasten



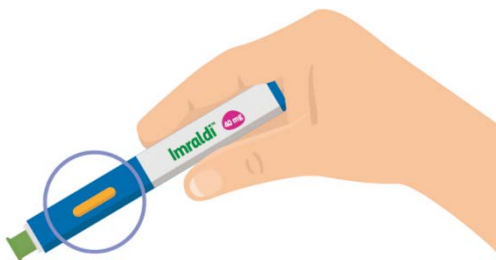
Pidä kynää ihoasi vasten kunnes keltainen osoitin täyttää lääkeikkunan ja pysähtyy paikoilleen.

- Saatat kuulla toisen napsahduksen useita sekunteja myöhemmin.

8. Varmista, että injektio onnistui ja hävitä kynä

Olet saanut annoksen, jos...

- ✓ *ikkuna on "kauttaaltaan" keltainen*
- ✓ *lääkettä ei vuotanut ulos (pieni tippa saa vuotaa)*



Pistettyäsi Imraldin varmista, että koko lääkeikkuna on keltainen.

Heitä sitten käytetty kynä erityiseen jätteenastiaan lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

- Etkö ole varma siitä, saitko annoksen pistettyä? Ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.