LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Libmyris 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).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos injektiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Libmyrisn 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.

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti
Libmyris 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. Libmyrisa 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
Libmyris 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 (AS)
Libmyris on tarkoitettu vaikean aktiivisen AS:n hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

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

Nivelpsoriaasi

Libmyris 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

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Libmyris 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)

Libmyris on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen HS-taudin (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Crohnin tauti

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon vähintään 6-vuotiaille lapsille, 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
Libmyris 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
Libmyris on tarkoitettu pediatrisen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille, 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

Libmyris-hoito on toteutettava indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Libmyris-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Libmyris-hoitoa saaville potilaille on annettava Potilaskortti.

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

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) on optimoitava Libmyris-hoidon aikana.

Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Tämän vuoksi ei ole mahdollista annostella Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita adalimumabivalmisteita, joilla saavutetaan kyseinen vaihtoehto.

Annostus

Nivelreuma
Libmyrisn annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa on jatkettava Libmyris-hoidon aikana.

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

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

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

Libmyrisn keskeyttäminen
Libmyrisn 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 radiograafista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasi
Libmyrisn suositusannos selkärankareumaa, AS:ää (ilman radiograafista 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 on harkittava uudelleen.

Psoriaasi
Aikuispotilailla suositellaan Libmyris-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 on harkittava tarkoin.

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

Hidradenitis suppurativa (HS)
HS-tautia sairastaville aikuispotilaille suositeltava Libmyris-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:n annosta joka toinen viikko (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Libmyris-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Libmyris-hoidon aikana.

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

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

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää vähitellen ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpitohoidon 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 suositeltava Libmyrisn aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (joko neljä 40 mg:n injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää vähitellen ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta
Adalimumabia ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat
Libmyris on saatavana vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäyttynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyris-valmistetta lapsipotilaile, jotka tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseisen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen
Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden Libmyrisn suositeltu kerta-annos vähintään 2-vuotiaille lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Libmyrisa annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 1. Libmyris-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

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

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

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

Entesiitteihin liittyvä artriitti
Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla Libmyrisn suositeltu kerta-annos vähintään 6-vuotiaille lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Libmyrisa annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 2. Libmyris-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

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

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

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatristen potilaiden AS:n ja nivelpsoriaasin hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3. Adalimumabiannos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

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

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

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla (vähintään 12-vuotiailla, jotka painavat vähintään 30 kg)

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Adalimumabiannos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

*Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Tämän vuoksi ei ole mahdollista annostella Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat alle 40 mg:n annoksen.

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen suurentamisesta:
- < 40 kg: 20 mg joka viikko
- ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5. Adalimumabiannos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

Potilaan paino	Aloitusannos	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4*
< 40 kg	• 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja • 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio)	• 40 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	• 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja • 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä)	• 80 mg joka toinen viikko

* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Libmyris-hoidon aikana, on jatkettava hoitoa heille määrätyllä ylläpitoannoksella.

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

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

Uveiitti lapsilla

Uveiittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu Libmyrisn kerta-annos vähintään 2-vuotiaille lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Libmyris pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

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

Taulukko 6. Adalimumabiannos uveiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

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

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

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

Antotapa

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

Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä tai 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyris-valmistetta potilaille, jotka tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseinen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).
- Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi 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 on täten seurattava huolellisesti infektioiden, mm. tuberkuloosin, varalta ennen Libmyris-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa on jatkettava siihen saakka.

Libmyris-hoitoa ei pidä 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, Libmyris-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Libmyris-hoidon aikana, on seurattava huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Libmyrisn antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien on noudatettava varovaisuutta harkitessaan adalimumabin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käyttö.

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

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

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

Ennen Libmyris-hoidon aloittamista on kaikki potilaat tutkittava sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen pitää 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. Asianmukaiset seulontatestit (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) on tehtävä kaikille potilaille (paikallisten suositusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä Potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

Alla kuvatuissa tilanteissa adalimumabihoidon 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 Libmyris-hoidon aloittamista paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Libmyris-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 profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on kehittynyt tuberkuloosi uudelleen adalimumabihoidon aikana.

Potilaita on myös kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painonlaskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Libmyris-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, mikä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Libmyris-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Libmyris-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoito 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 on siis noudatettava määrättäessä Libmyrisa potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Libmyris-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Libmyris-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 anafylaksiaa. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, on Libmyrisn antaminen keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvinaisissa tapauksissa hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa adalimumabihoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Libmyrisn yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Libmyrislla (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 on noudatettava harkittaessa Libmyris-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia), on ilmoitettu

adalimumabihoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Libmyris-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Libmyris-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

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

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

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

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

Leikkaus

Turvallisuustiedot adalimumabilla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Libmyris-potilaan infektioita on seurattava tarkkaan ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa 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 on erityisesti otettava huomioon infektioriski.

Pediatriset potilaat

Katso ”Rokotukset” yllä.

Apuaineet

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

Adalimumabin ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARD:ien tai TNF-salpaajien antaminen).

Adalimumabin ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARD:ien tai TNF-salpaajien antaminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Libmyris-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Libmyris-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 %:n 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 %:n lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 %:n lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Libmyris-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Libmyrisn 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 (AS:ää ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, HS-tautia 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 hengenvaarallisia infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

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

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samankaltaisia aikuispotilailla todettuihin haittoihin verrattuna.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa 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 alahengitys-tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti[1)]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko-kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia[1)]
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma[1)], merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)[1)], Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi[1)], vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia[1)]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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, keuhkoahtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio[1)]
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi[1)]

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-fosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä[1)]
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)
	Yleiset	Rintakipu, turvotus, kuume[1)]
	Melko harvinaiset	Inflammaatio
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu[2)]
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8
** mukaan lukien avoimet jatkotutkimukset
[1)] mukaan lukien spontaaniraportit
[2)] Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiitti

Turvallisuusprofiili adalimumabia joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt
Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatrisella 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 pediatrisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 93 pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 60 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, AS, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, HS-tauti, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291 adalimumabihoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 %:n 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 %:n 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 %:n luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 %:n luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 %:n luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 %:n luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 %:n 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 spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on
noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

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

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

Maksa- ja sappitapahtumat
Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa
vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 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 kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason kohoamisista 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 kohoamista ≥ 3 x ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa
vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x 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 ylläpitohoidossa lapsipotilailla, jotka saivat adalimumabia painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immonosuppressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x 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 kohoamista ≥ 3 x ULN.

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

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

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla 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 kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Libmyris on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: https://www.ema.europa.eu.

Vaikutusmekanismi

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

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC_{50} on 0,1–0,2 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma
Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000 nivelreumapotilaalla. Adalimumabin tehoa 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 verrokkina vaikuttavaa valmistetta.

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

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

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg 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 enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa senhetkistä 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 eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksissa VI ja VII tarkasteltiin molemmissa 60 keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa ≥ 18-vuotiasta potilasta. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat joko 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 40mg/0,4 ml -valmistetta. Seuraavalla pistoskerralla potilaalle annettiin toista valmistetta kuin mitä hän oli saanut ensimmäisellä kerralla.

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

ACR-vaste
Prosentuaaliset osuudet niistä 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	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52
[b] 40 mg adalimumabia joka toinen viikko
[c] MTX = metotreksaatti
** $p < 0,01$, adalimumabi *vs*. plasebo

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

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia 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	Adalimumabi n = 274	Adalimumabi /MTX n = 268	p-arvo[a]	p-arvo[b]	p-arvo[c]
ACR 20						
Viikko 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Viikko 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Viikko 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Viikko 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Viikko 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Viikko 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[b] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon 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 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 + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 % saavutti kliinisen remission (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä adalimumabi (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p = 0,447). 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

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

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin 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 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 keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

	Plasebo/ MTX[a]	Adalimumabi/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX - adalimumabi/MTX (95 %:n 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[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksaatti
[b] 95 %:n 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 keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

	MTX n = 257 (95 %:n luotta musväli)	Adalimumabi n = 274 (95 %:n luotta musväli)	Adalimumabi/ MTX n = 268 (95 %:n luotta musväli)	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 (0,5–21)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[b] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[c] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa (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 nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa 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 + metotreksaatti -yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky
Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki 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, III ja IV).

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

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

Pistoskohdan kipu
Nivelreuman yhdistetyissä vaihtovuoroisissa tutkimuksissa VI ja VII havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero välittömästi lääkkeenannon jälkeen havaitussa pistoskohdan kivussa valmisteiden 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 % mediaanivähenemää 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 AS (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa keskimäärin 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1 %) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4 %) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat 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 ennenaikaisesti avoimeen hoitoon adalimumabin 40 mg:n annoksella ihon alle joka toinen viikko. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

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

Taulukko 12
Teho 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 $p < 0{,}001$; $p < 0{,}01$ kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla
[a] AS:ään liittyvät arvioinnit
[b] BASDAI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi voimakkaampi paraneminen viikon 12 kohdalla, ja se säilyi viikkoon 24 asti sekä SF36-kyselyllä että AS:ää 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 radiograafista 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 adalimumabihoidon 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, osittainen remissio	5 %	16 %***
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS, 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] Arviointi: SpondyloArthritis international Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden
[e] n = 91 lume ja n = 87 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; vastaavat p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05 kaikille vertailuille adalimumabin ja lumelääkkeen 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

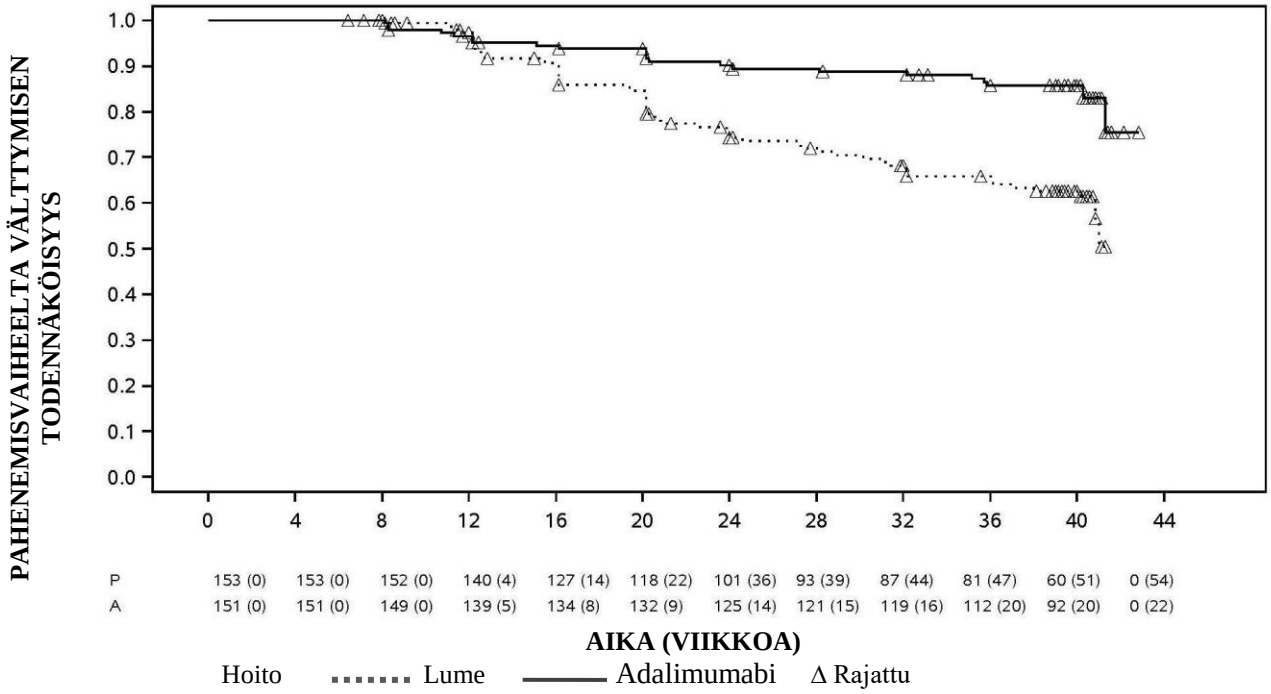
Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste ≥ 2 tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumabi 40 mg -hoitoa joka toinen viikko 28 viikon ajan.

Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N = 305)

(ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

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

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



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

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumabia oireenmukaisena hoitona 12 viikon ajan. Näistä potilaista 37 potilasta (56,9 %) saavutti uudelleen remission (ASDAS < 1,3) 12 viikon kuluessa avoimen hoidon uudelleenaloittamisesta.

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

Taulukko 14
Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa

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

[a] Arviointi: SpondyloArthritis international Society
[b] Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.
[c] Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS ≥ 1,3 mutta < 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä.
***, ** Tilastollisesti merkitsevä vastaavien p-arvojen ollessa < 0,001 (***) ja < 0,01 (**). Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

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

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

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

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

*** p < 0,001 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa
* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa
N/A ei käytettävissä

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

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät röntgenkuvattiin lähtötilanteessa ja viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko 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 merkitsevästi, kun sitä arvioitiin HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) ja verrattiin lumehoitoon viikolla 24. Fyysinen toimintakyky pysyi lähtötilannetta parempana avoimen jatkotutkimuksen viikkoon 136 asti.

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg: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 hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg 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 % tutkittavista), ”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:n annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja ei ole 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta. 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/lähes 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/lähes 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 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

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

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

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

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

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja 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 merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

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

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

Pääte-tapahtuma	**Viikko 16 lumekontrolloitu**		**Viikko 26 lumekontrolloitu**		**Viikko 52 avoin jakso**
	lume-lääke N = 108	**Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109**	**lume-lääke 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/lähes puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0.001, adalimumabi *vs.* lumelääke					

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

Hidradenitis suppurativa
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa 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 altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptista ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

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

Merkitsevästi suurempi osuus adalimumabia saaneista potilaista oli saavuttanut HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu oli vähentynyt kliinisesti merkitsevästi 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] Mukana kaikki satunnaistetut potilaat [b] Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä oli 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 oli tapahtunut lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkevalmistehoitoon 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 viikottaisen adalimumabihoidon 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 adalimumabihoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen. [b] Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.			

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

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

Crohnin tauti
Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lumekontrolloiduissa 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 lääkevalmisteista.

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 infliksimabihoitovasteensa 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, jotka eivät saavuttaneet 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 vähittäinen 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**	
	Lume-lääke N = 74	**Adalimumabi 80/40 mg N = 75**	**Adalimumabi 160/80 mg N = 76**	**Lume-lääke 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-antagonistihoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitojaksojen ja leikkausten määrä oli vähentynyt adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikon 56 kohdalla.

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

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät 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 adalimumabia 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.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 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 remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

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

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

Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1
Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 1.
*p < 0,05; 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 viikon 8 kohdalla, oli viikon 52 kohdalla 47 % säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa ≥ 90 vuorokautta.

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

UC-I ja -II -tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavien kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa 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 Questionaire (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 isoloitu anteriorinen uveiitti. 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). 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 tutkimuslääkkeen käyttöä viikon 78 jälkeenkin, kunnes adalimumabia oli heidän saatavissaan.

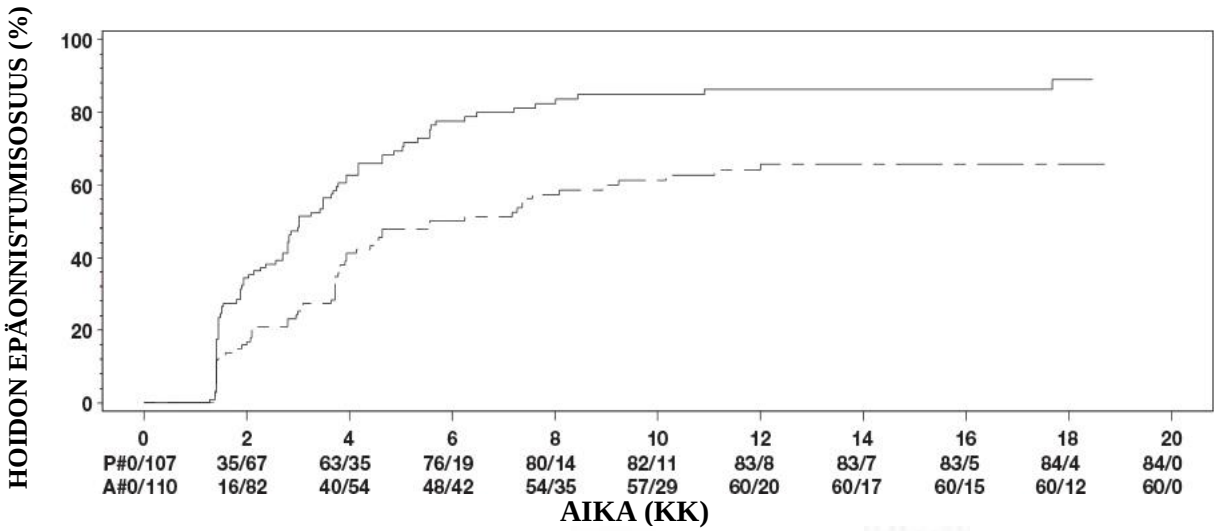
Kliininen vaste
Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 24). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen lumehoitoon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

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

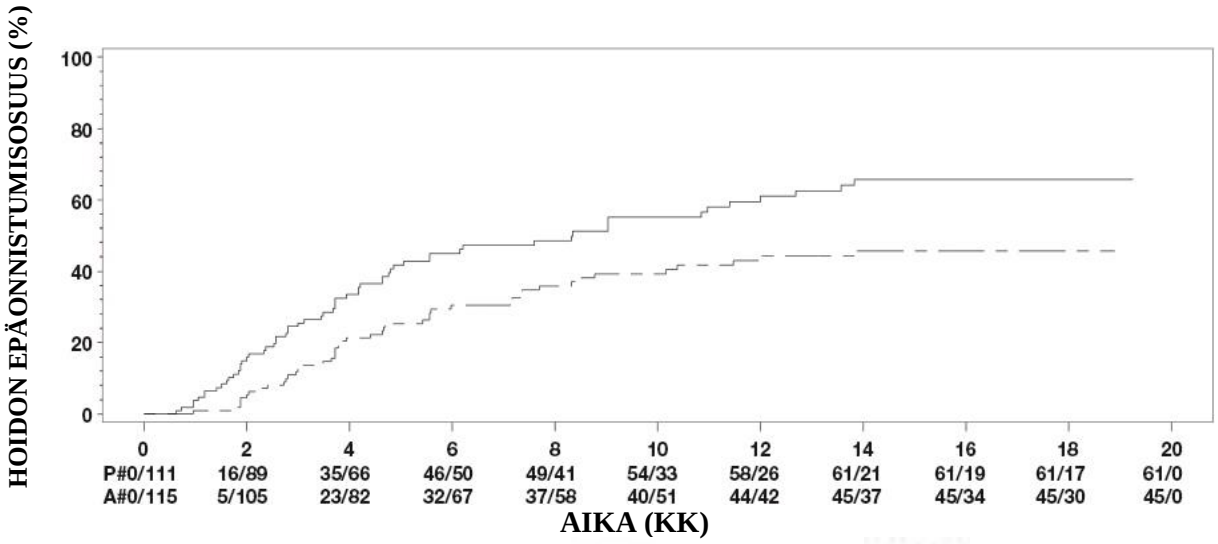
Analyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumi-seen (kk)	HR[a]	95 %:n lv, HR[a]	p-arvo[b]
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36–0,70	< 0,001
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabi	115	45 (39,1)	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 pois 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)



UV I -tutkimus Hoito lume adalimumabi



UV II -tutkimus Hoito lume adalimumabi

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

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

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

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

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineita voi muodostua adalimumabihoidon aikana. 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 tutkimushoidon antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai prednisonia (≤ 0,2 mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m^2 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 havaittiin Paediatric ACR 30 -vaste viikon 16 kohdalla, voitiin satunnaistaa kaksois-sokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m^2, 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 mahdollisuuden siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 26
Idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksen Pediatric ACR 30 -vasteprosentit

Ryhmä	**Metotreksaatti**		**Ei metotreksaattia**	
Vaihe				
Avoin aloitusvaihe, 16 viikkoa				
PedACR 30 -vaste (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Tehotulokset				
Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa	**Adalimumabi/ MTX (N = 38)**	**Lume/MTX (N = 37)**	**Adalimumabi (N = 30)**	**Lume (N = 28)**
Potilaat, joilla esiintyi taudin pahenemis-vaiheita 32 viikon aikana[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) [b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) [c]

Pahenemisvaiheen alkamiseen kuluneen ajan mediaani	> 32 viikkoa	20 viikkoa	> 32 viikkoa	14 viikkoa

[a] Ped ACR 30/50/70 -vasteprosentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Jos tutkittava 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 tutkittavaa sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän 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 adalimumabivalmistetta kerta-annoksen 24 mg/m^2 kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat 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 pediatrista potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m^2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m^2 kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta 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 kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla
Adalimumabin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatrisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen

läiskäpsoriaasi (määritelmänä lääkärin yleisarvio ≥ 4 tai > 20 % kehon pinta-alasta tai > 10 % kehon pinta-alasta sekä hyvin paksuja leesioita tai PASI ≥ 20 tai ≥ 10 sekä kliinisesti merkittäviä muutoksia kasvoissa, sukuelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalohoito tai valohoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

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

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa PASI 75 -vaste ja lääkärin yleisarvio puhdas tai lähes puhdas iho 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 vaikuttavan aineen 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 ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn’s Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyysongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

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

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

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

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

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

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

Taulukko 30 Tutkimus lasten Crohnin taudista Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio			
	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko	**Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko**	**p-arvo[1]**
Lopetti kortikosteroidit	**N = 33**	**N = 38**	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.
[2] Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.
[3] Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen.

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

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

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

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

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua 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 adalimumabia annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat adalimumabia annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistuneista potilaista 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.

<u>Tehotulokset</u>
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 annoksen 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 remissiossa olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiossa ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua 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 remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen 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 pediatrisen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 33).

Taulukko 33
Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	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 Mayo-pisteytyksen mukaan	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[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.

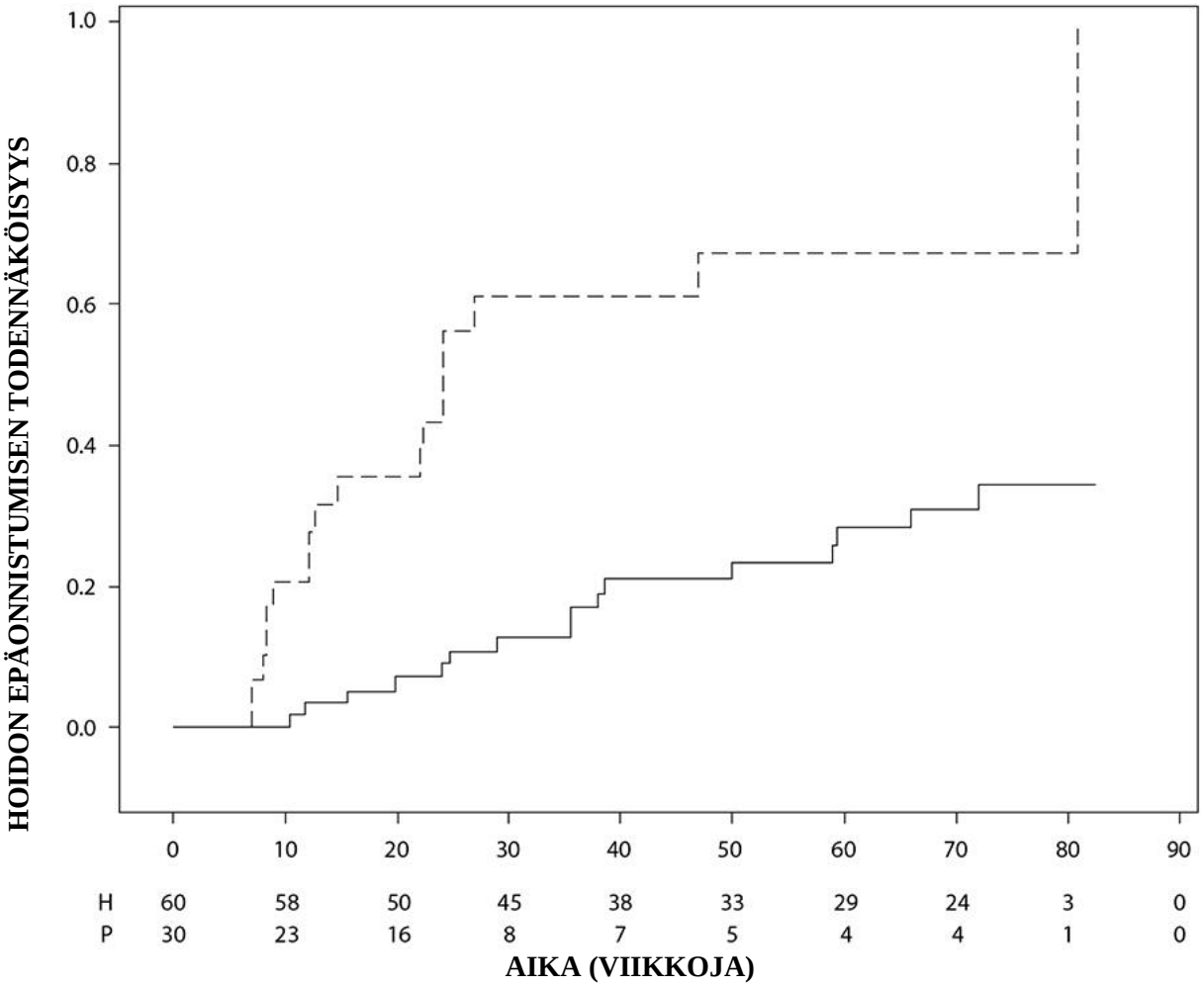
Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään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

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

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

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

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



Hoito — — — — lume ——— adalimumabi
Huom.: P = lume (Riskille alttiiden määrä); H = adalimumabi (Riskille alttiiden määrä).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta viitelääkevalmisteella tehdystä 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 joka toinen viikko annetun 40 mg:n adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m^2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan

minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Iältään 2– < 4 v tai vähintään 4 v ja paino < 15 kg potilaille, joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti, annettiin adalimumabivalmistetta kerta-annoksen 24 mg/m^2 kehon pinta-alasta, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavat 6–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m^2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

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

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

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

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

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

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

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä 9,5 ± 5,6 µg/ml ja pienen annoksen

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

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

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

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

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

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

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

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

Adalimumabin pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/lähes puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/lähes puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 µg/ml (95 %:n 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-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

Yksittäistä esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 30 päivän ajan. Esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 30 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Libmyris 40 mg injektioneste. liuos, esitäytetty ruisku

0,4 ml injektionestettä, liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi) kiinteällä 29G:n neulalla, sormituilla ja neulansuojuksella sekä männän tulpalla (bromobutyylikumia).

Pakkauskoot: 1, 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua PVC/PE-läpipainopakkauksessa sekä 1, 2 tai 6 steriiliä puhdistuslappua.

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,4 ml injektionestettä, liuosta esitäytetyssä neulainjektorijärjestelmässä (autoinjektori), jossa esitäytetty, tyypin I lasista valmistettu ruisku kiinteällä 29G:n neulalla ja männän tulpalla (bromobutyylikumia). Kynä on kertakäyttöinen, kädessä pidettävä, mekaaninen injektiolaite.

Pakkauskoot: 1, 2 tai 6 esitäytettyä kynää PVC/PE-läpipainopakkauksessa sekä 1, 2 tai 6 steriiliä puhdistuslappua.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Libmyris 40 mg injektioneste. liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
https://www.ema.europa.eu

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas ja väritön liuos injektiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Libmyrisn 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.

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

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

Psoriaasi

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

Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Libmyris on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen HS-taudin (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Crohnin tauti

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon vähintään 6-vuotiaille lapsille, 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

Libmyris 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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Libmyris-hoito on toteutettava indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Libmyris-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Libmyris-hoitoa saaville potilaille on annettava Potilaskortti.

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

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) on optimoitava Libmyris-hoidon aikana.

Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Tämän vuoksi ei ole mahdollista annostella Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseinen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

Annostus

Nivelreuma
Libmyrisn annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa on jatkettava Libmyris-hoidon aikana.

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

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

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

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

Jos potilaalla ei saavuteta vastetta 16 viikon hoidon aikana, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

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

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Libmyris-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 Libmyris-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Libmyrisa viikolla 0 (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin kohoaminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää vähitellen ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpitohoidon 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 suositeltava Libmyrisn aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää vähitellen ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

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

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

<u>Erityisryhmät</u>

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta
Adalimumabia ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat
Libmyris-valmistetta on saatavana vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyrisa lapsipotilaille, jotka

tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseisen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Adalimumabin turvallisuus ja teho 4–17 vuoden ikäisten lasten läiskäpsoriaasin hoidossa on varmistettu. Suositeltu Libmyris-annos on enintään 40 mg/annos.

Hidradenitis suppurativa nuorilla (vähintään 12-vuotiailla, jotka painavat vähintään 30 kg)

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 1
Adalimumabiannos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

* Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 80 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Tämän vuoksi ei ole mahdollista annostella Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat alle 40 mg:n annoksen.

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annostuksen suurentamisesta:
- ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

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

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

Libmyris-valmistetta on saatavana vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyrisa lapsipotilaille, jotka tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtoista annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseisen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 2
Adalimumabiannos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

Potilaan paino	Aloitusannos	Ylläpitoannos alkaen viikolta 4*
< 40 kg	• 80 mg viikolla 0 (yksi 80 mg:n injektio) ja • 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio)	• 40 mg joka toinen viikko
≥ 40 kg	• 160 mg viikolla 0 (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja • 80 mg viikolla 2 (yksi 80 mg:n injektio)	• 80 mg joka toinen viikko

* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Libmyris-hoidon aikana, on jatkettava hoitoa heille määrätyllä ylläpitoannoksella.

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

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

Uveiitti lapsilla

Uveiittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu Libmyrisn kerta-annos vähintään 2-vuotiaille lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Libmyris pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

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

Taulukko 3
Adalimumabiannos uveiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

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

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

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

Antotapa

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

Libmyrisa on saatavilla vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna ja 40 mg:n esitäytettynä kynänä. Tämän vuoksi ei ole mahdollista annostella Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat alle 40 mg:n annoksen. Jos vaihtoehtosta annosta tarvitaan, on käytettävä muita kyseisen vaihtoehdon tarjoavia adalimumabivalmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).
- Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi 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 on täten seurattava huolellisesti infektioiden, mm. tuberkuloosin, varalta ennen Libmyris-hoidon aloittamista, hoidon

aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa on jatkettava siihen saakka.

Libmyris-hoitoa ei pidä 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, Libmyris-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. *Muut opportunistiset infektiot*).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Libmyris-hoidon aikana, on seurattava huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Libmyrisn antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien on noudatettava varovaisuutta harkitessaan adalimumabin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käyttö.

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

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

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

Ennen Libmyris-hoidon aloittamista on kaikki potilaat tutkittava sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen pitää 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. Asianmukaiset seulontatestit (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) on tehtävä kaikille potilaille (paikallisten suositusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä Potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

Alla kuvatuissa tilanteissa adalimumabihoidon 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 Libmyris-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Libmyris-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 kehittynyt tuberkuloosi uudelleen adalimumabihoidon aikana.

Potilaita on myös kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painonlaskua, lämpöilyä, voimattomuutta) Libmyris-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, mikä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Libmyris-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Libmyris-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoito 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 on siis noudatettava määrättäessä Libmyrisa potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Libmyris-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Libmyris-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 anafylaksiaa. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, on Libmyrisn antaminen keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvinaisissa tapauksissa hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa adalimumabihoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Libmyrisn yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Libmyrislla (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 on noudatettava harkittaessa Libmyris-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

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

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

Leikkaus

Turvallisuustiedot adalimumabilla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Libmyris-potilaan infektioita on seurattava tarkkaan ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa 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 on erityisesti otettava huomioon infektioriski.

Pediatriset potilaat

Katso ”Rokotukset” yllä.

Apuaineet
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”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).

Adalimumabin ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARD:ien tai TNF-salpaajien antaminen).

Adalimumabin ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARD:ien tai TNF-salpaajien antaminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Libmyris-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Libmyris-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 %:n 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 %:n lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 %:n lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Libmyris-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Libmyrisn 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 (AS:ää ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia,

ulseratiivista koliittia, psoriaasia, HS-tautia 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 hengenvaarallisia infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 4 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 4
Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitys-tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti[1)]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko-kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia[1)]
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma[1)], merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)[1)], Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi[1)], vaskuliitti

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Anafylaksia[1)]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, 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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia[1)], interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoahtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio[1)]
	Harvinaiset	keuhkofibroosi[1)]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama[1)]
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot,
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen[1)], autoimmuunihepatiitti[1)]
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta[1)]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)[1)], nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia[1)], kutina

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnsonin oireyhtymä[1)], angioedeema[1)], ihon vaskuliitti[1)], likenoidi (punajäkälää 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	Rabdomyolyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä[1)]
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)
	Yleiset	Rintakipu, turvotus, kuume[1)]
	Melko harvinaiset	Inflammaatio
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	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 hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja

haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiitti

Turvallisuusprofiili adalimumabia joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt
Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatrisella 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 pediatrisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 93 pediatrisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 60 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, AS, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, HS-tauti, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291 adalimumabihoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 %:n 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 %:n 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 %:n luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 %:n luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 %:n luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 %:n luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 %:n 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 spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

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

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

Maksa- ja sappitapahtumat
Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 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 kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason kohoamisista 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 kohoamista ≥ 3 x ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x 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 ylläpitohoidossa lapsipotilailla, jotka saivat adalimumabia painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immonosuppressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista tasolle ≥ 3 x 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 kohoamista ≥ 3 x ULN.

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

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

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla 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 kohoamista tasolle ≥ 3 x ULN esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Libmyris on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: https://www.ema.europa.eu.

Vaikutusmekanismi

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

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC_{50} on 0,1–0,2 nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma
Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000 nivelreumapotilaalla. Adalimumabin tehoa 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 verrokkina vaikuttavaa valmistetta.

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

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

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg 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 enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa senhetkistä 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 eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksissa VI ja VII tarkasteltiin molemmissa 60 keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa ≥ 18-vuotiasta potilasta. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat joko 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 40mg/0,4 ml -valmistetta. Seuraavalla pistoskerralla potilaalle annettiin toista valmistetta kuin mitä hän oli saanut ensimmäisellä kerralla.

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

ACR-vaste
Prosentuaaliset osuudet niistä 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 5.

Taulukko 5
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	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52
[b] 40 mg adalimumabia joka toinen viikko
[c] MTX = metotreksaatti
** $p < 0,01$, adalimumabi *vs*. plasebo

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

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia 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 6).

Taulukko 6
ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)

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

[a] p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[b] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon 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 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 + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 % saavutti kliinisen remission (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti ($p < 0,001$) tai pelkkä adalimumabi ($p < 0,001$) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä ($p = 0,447$). 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste
Nivelreumatutkimuksessa III, jossa adalimumabia saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Adalimumabi + metotreksaatti -potilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän röntgentutkimuksella osoitettua etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 7).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin 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 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 7
Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

	Plasebo/ MTX[a]	**Adalimumabi/MTX 40 mg joka toinen viikko**	**Plasebo/MTX - adalimumabi/MTX (95 %:n 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[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksaatti
[b] 95 %:n 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 8).

Taulukko 8
Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

	MTX n = 257 (95 %:n luott amusväli)	**Adalimumabi n = 274 (95 %:n luotta musväli)**	**Adalimumabi/ MTX n = 268 (95 %:n luotta musväli)**	**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 (0,5–21)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[b] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoidon parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.
[c] p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann-Whitneyn U-testillä.

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi + metotreksaatti -yhdistelmähoitoa (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 nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa 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 + metotreksaatti -yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky
Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki 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, III ja IV).

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

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

Pistoskohdan kipu
Nivelreuman yhdistetyissä vaihtovuoroisissa tutkimuksissa VI ja VII havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero välittömästi lääkkeenannon jälkeen havaitussa pistoskohdan kivussa valmisteiden 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 % mediaanivähenemää pistoskohdan kivussa.

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen ≥ PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg 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 % tutkittavista), ”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 alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja ei ole 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta. 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 9 ja 10).

Taulukko 9
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/lähes 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 10
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/lähes 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 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

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

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

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

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja 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 merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai lähes puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p=0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 11). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoidosta.

Taulukko 11
Psoriaasitutkimus IV – Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Pääte-tapahtuma	**Viikko 16 lumekontrolloitu**		**Viikko 26 lumekontrolloitu**		**Viikko 52 avoin jakso**
	lume-lääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	lume-lääke 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/lähes puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3

Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0.001, adalimumabi *vs.* lumelääke					

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

Hidradenitis suppurativa
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa 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 altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptista ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

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

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

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

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumehoito	**40 mg 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] Mukana kaikki satunnaistetut potilaat
[b] Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä oli 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 oli tapahtunut lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkevalmistehoitoon 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 13).

Taulukko 13
Osuus potilaista[a], jotka saavuttivat HiSCR-vasteen[b] 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikottaisen adalimumabihoidon 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 adalimumabihoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.
[b] Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.

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

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

Crohnin tauti
Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lumekontrolloiduissa 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 lääkevalmisteista.

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 infliksimabihoitovasteensa 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, jotka eivät saavuttaneet 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 vähittäinen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

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

Taulukko 14
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

	Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			**Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat**	
	Lumelääke N = 74	**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-antagonistihoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 15. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitojaksojen ja leikkausten määrä oli vähentynyt adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikon 56 kohdalla.

Taulukko 15
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 viikon 4 kohdalla, 43 % adalimumabia ylläpitohoitona saaneista ja 30 % lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavutti hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpitohoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkitsevästi vasteen saaneiden määrää (ks. kohta 4.2).

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät 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 adalimumabia 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.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 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 remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 16 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 16
Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa (prosenttia potilaista)

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

Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1
Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 1.
*p < 0,05; 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 viikon 8 kohdalla, oli viikon 52 kohdalla 47 % säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa ≥ 90 vuorokautta.

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

UC-I ja -II -tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavien kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa 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 Questionaire (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 isoloitu anteriorinen uveiitti. 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). 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 tutkimuslääkkeen käyttöä viikon 78 jälkeenkin, kunnes adalimumabia oli heidän saatavissaan.

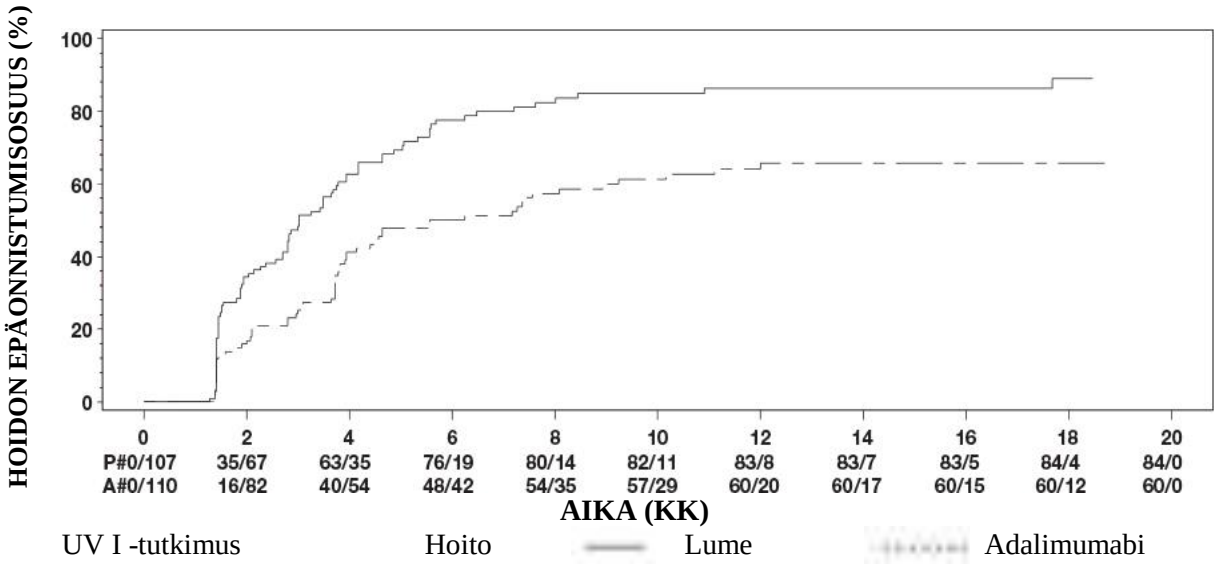
Kliininen vaste
Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 17). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen lumehoitoon verrattuna (ks. kuva 1).

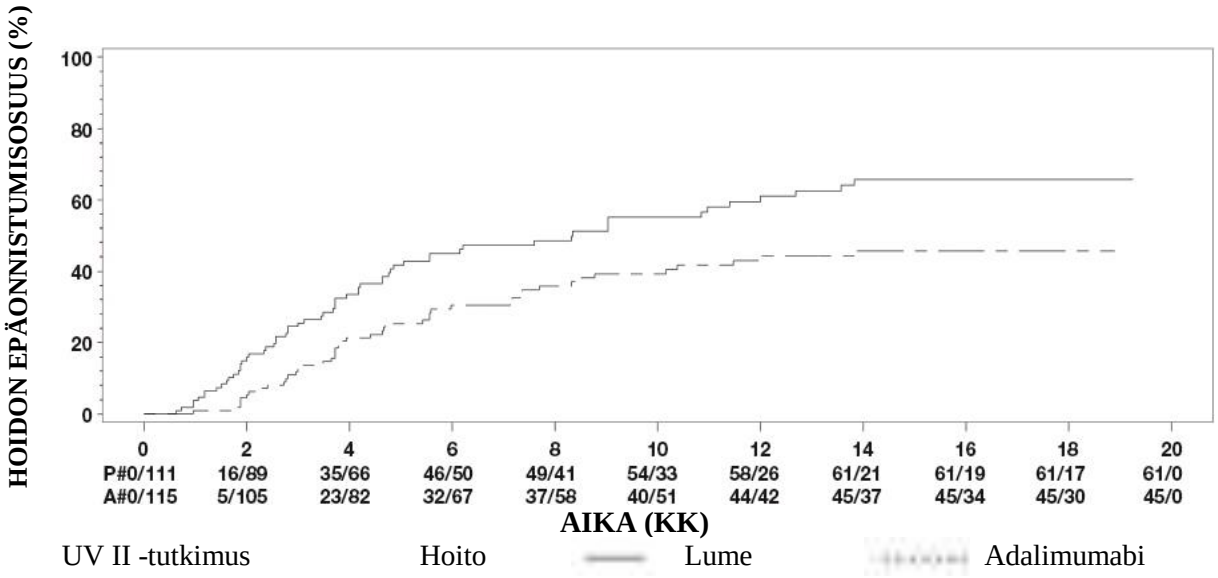
Taulukko 17
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi Hoito	N	Epäonnistuminen N (%)	Mediaaniaika epäonnistumiseen (kk)	HR[a]	95 %:n lv, HR[a]	p-arvo[b]
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabi	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36–0,70	< 0,001
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa						
Ensisijainen analyysi (ITT)						
Lume	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabi	115	45 (39,1)	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 pois keskeytyshetken kohdalta.
[a] Adalimumabin vs. lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.
[b] 2-tahoinen *p*-arvo laskettiin log-rank-testillä.
[c] EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

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





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

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

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

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

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineita voi muodostua adalimumabihoidon aikana. 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

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

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

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 18).

Taulukko 18
Ylläpitohoito

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

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

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 19 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 20.

Taulukko 19 Tutkimus lasten Crohnin taudista Kliininen PCDAI-remissio ja vaste			
	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko N = 93	**Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko N = 95**	**p-arvo***
Viikko 26			
Kliininen remissio	38,7 %	28,4 %	0,075
Kliininen vaste	59,1 %	48,4 %	0,073
Viikko 52			
Kliininen remissio	33,3 %	23,2 %	0,100
Kliininen vaste	41,9 %	28,4 %	0,038
* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.			

Taulukko 20 Tutkimus lasten Crohnin taudista Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio			
	Tavanomainen annos 40/20 mg joka 2. viikko	**Pieni annos 20/10 mg joka 2. viikko**	**p-arvo[1]**
Lopetti kortikosteroidit	**N = 33**	**N = 38**	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.
[2] Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.
[3] Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen.

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

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

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

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

tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua 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 adalimumabia annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat adalimumabia annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistuneista potilaista 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 21.

Taulukko 21
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 annoksen 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 remissiossa olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiossa ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua adalimumabiylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 22).

Taulukko 22: Tehotulokset viikolla 52

	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 remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen 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 pediatrisen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 23).

Taulukko 23
Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	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 Mayo-pisteytyksen mukaan	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[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.

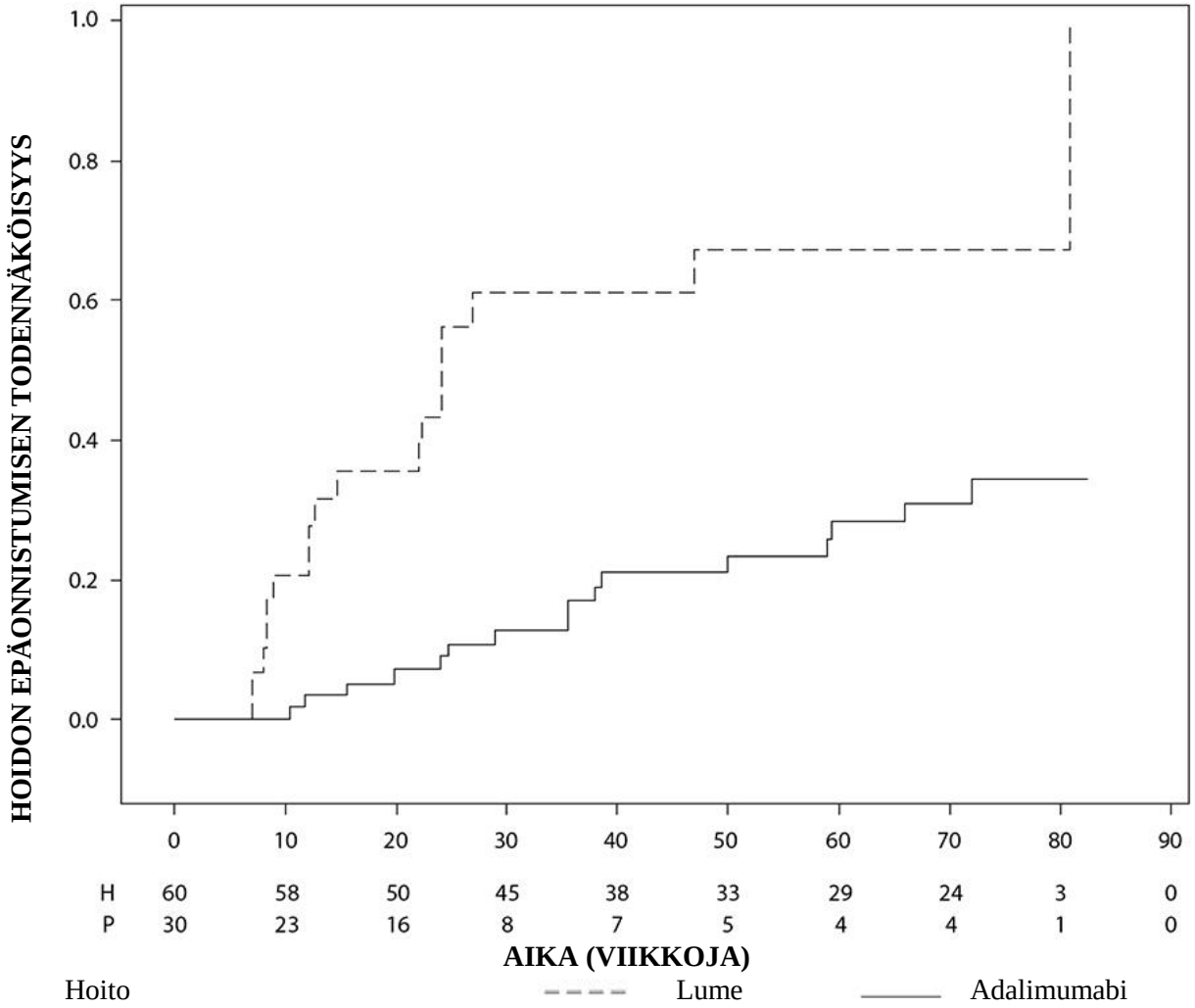
Uveiitti lapsilla
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä

tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

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

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

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



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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta: huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta

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

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

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

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

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

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

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

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg adalimumabia viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 µg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet

ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8 µg/ml, kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

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

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

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

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

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

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

Adalimumabin pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/lähes puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/lähes puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 µg/ml (95 %:n 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-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle

annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9–17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrsijän TNF:n kanssa, ja koska jyrsijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

Yksittäistä esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 30 päivän ajan. Esitäytetty ruisku on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 30 päivän kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,8 ml injektionestettä, liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi) kiinteällä 29G:n neulalla, sormituilla ja neulansuojuksella sekä männän tulpalla (bromobutyylikumia).

Pakkauskoot: 1 esitäytetty ruisku PVC/PE-läpipainopakkauksessa ja 1 steriili puhdistuslappu.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/21/1590/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
https://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanti

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanti

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

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 määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Potilaskortit (aikuisten ja lasten) sisältävät seuraavat asiat:

- infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi
- syöpä
- hermoston häiriöt
- rokotukset.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS ESITÄYTETYLLE RUISKULLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n ruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku
1 puhdistuslappu
2 esitäytettyä ruiskua
2 puhdistuslappua
6 esitäytettyä ruiskua
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Libmyris 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

40 mg/0,4 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Libmyris 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 ESITÄYTETYLLE KYNÄLLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty 0,4 ml:n kynä sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä
1 puhdistuslappu
2 esitäytettyä kynää
2 puhdistuslappua
6 esitäytettyä kynää
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Libmyris 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

40 mg/0,4 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KYNÄN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Libmyris 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty 0,8 ml:n ruisku sisältää 80 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku
1 puhdistuslappu

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/21/1590/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Libmyris 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmyris 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

STADA Arzneimittel AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.

80 mg/0,8 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Libmyris 80 mg injektio
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Libmyris-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti mukanasi hoitosi aikana ja 4 kuukautta viimeisimmän Libmyris-injektiosi jälkeen.**
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa
3. Miten Libmyrisa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Libmyrisn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään

Libmyrisn vaikuttava aine on adalimumabi.

Libmyrisa käytetään
- nivelreuman
- moninivelisen lastenreuman
- entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen
- selkärankareuman
- aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasin
- läiskäpsoriaasin
- hidradenitis suppurativan
- Crohnin taudin
- haavaisen paksusuolitulehduksen ja
- ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

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

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä kohoaa. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Libmyris vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Libmyrisa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

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

Libmyris voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Libmyrisa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Moninivelinen lastenreuma

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus.

Libmyrisa käytetään vähintään 2-vuotiailla moninivelisen lastenreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Libmyrisa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on nivelten sekä jänteiden ja luiden yhtymäkohtien tulehduksellinen sairaus.

Libmyrisa käytetään vähintään 6-vuotiailla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)

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

Libmyrisa käytetään aikuisilla vaikean selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, joka liittyy psoriaasiin.

Libmyrisa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Libmyris voi hidastaa sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

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

Hidradenitis suppurativa

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.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Libmyris voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Libmyris toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa

Älä käytä Libmyrisa:

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Libmyrisa.

Allergiset reaktiot

- Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Libmyrisn käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Libmyrisn käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Voit saada infektioita helpommin Libmyris-hoidon aikana. Tämä riski voi suurentua, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
  - tuberkuloosi
  - viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
  - vakava verenmyrkytys (sepsis).

  Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Libmyrisn käytön joksikin ajaksi.
- Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Libmyris-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Libmyris-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Libmyrisa.
  - Koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Libmyris-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit

(esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
  - Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
  - Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painonlasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
  - Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa adalimumabi voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
  - Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, kerro lääkärillesi, että käytät Libmyrisa. Lääkärisi voi suositella Libmyris-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Libmyrisa tai jatkaa Libmyrisn käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Libmyrisn käytön aikana.
  - Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
  - On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Libmyris-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
  - Jos käytit Libmyrisa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla suurempi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Libmyris-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Libmyrisa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

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

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa

päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
    - Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
    - Jos käytät Libmyrisa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
    - Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Libmyris-hoidon lisäksi.
    - Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanoomaihosyöpiä.
    - Lisäksi, jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai hoidon jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

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

Lapset ja nuoret
- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Libmyrisn käyttöä.

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

Älä käytä Libmyrisa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita suurentuneen vakavan infektion riskin vuoksi:
- anakinra
- abatasepti.

Libmyrisa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:
- metotreksaatti
- tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
- steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö
Libmyrislla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Libmyrisn käytön jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

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

3. Miten Libmyrisa käytetään

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

Suositellut Libmyris-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkärisi voi määrätä sinulle toisen vahvuista Libmyrisa, jos tarvitset eri annoksen.

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	40 mg joka toinen viikko	Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Libmyrisn käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Libmyrisa voidaan antaa yksinään. Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Libmyrisn lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Libmyrisa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**

Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	-

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.	On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.
12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi Libmyris-annostukselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Crohnin tauti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg	Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

* Libmyris-valmistetta on saatavana vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen.

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.

Ei-infektioperäinen uveiitti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhden päivän aikana), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Libmyris-hoidon aikana. Libmyris voidaan antaa myös yksistään.
Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Libmyrisa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa
Libmyris pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Libmyrisn pistämisestä on kohdassa 7, ”Käyttöohjeet”.

Jos käytät enemmän Libmyrisa kuin sinun pitäisi
Jos pistät Libmyrisa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Libmyrisa
Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Libmyris-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Libmyrisn käytön
Päätöksestä lopettaa Libmyrisn käyttö tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Libmyrisn käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Libmyris-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Edellä kuvatut oireet voivat olla jäljempänä mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- imukudossyöpä
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermosairaus)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus

- erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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. Näitä ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- alhainen veren kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)
- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Libmyrisn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Vaihtoehtoinen säilytys:
Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Libmyris esitäytetty ruisku voidaan säilyttää 20 °C–25 °C asteessa enintään 30 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun ruisku on kerran otettu pois jääkaapista 20 °C–25 °C asteeseen, **on se käytettävä 30 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä: sameutta, värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia.

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 Libmyris sisältää
Vaikuttava aine on adalimumabi.
Muut aineet ovat natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, neulansuojuksella varustetussa, esitäytetyssä ruiskussa, on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 ml:ssa liuosta.

Libmyris esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua läpipainopakkauksessa sekä 1, 2 tai 6 puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Libmyrisa voi olla saatavilla esitäytettynä ruiskuna ja/tai esitäytettynä kynänä.

Myyntiluvan haltija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Valmistajat

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanti

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

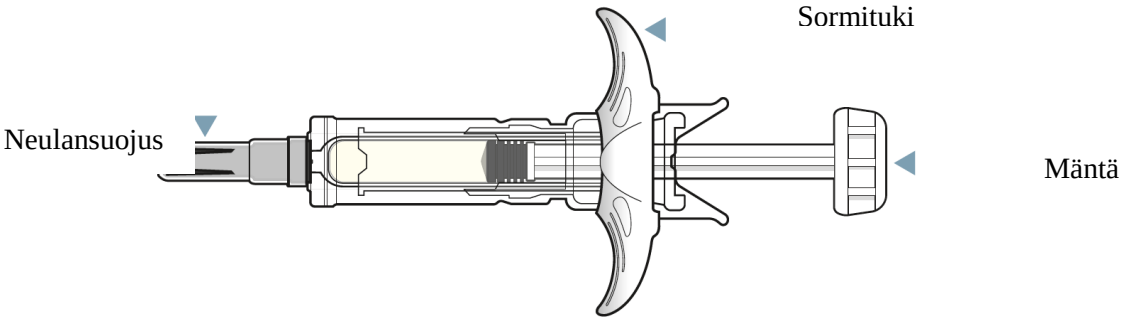
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

7. Käyttöohjeet
KÄYTTÖOHJEET
Libmyris (adalimumabi) esitäytetty ruisku
40 mg/0,4 ml injektioneste, liuos, ihon alle

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua

Libmyris esitäytetty ruisku



Tärkeää tietoa sinulle, ennen kuin pistät Libmyrisa kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla

Tärkeää tietoa:
- Vain ihon alle pistämiseen.
- **Älä** käytä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos
    - liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
    - viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
    - liuos on jäätynyt (vaikka se nyt olisi sulana) tai jätetty suoraan auringonvaloon
    - ruisku on pudonnut tai rikkoutunut.
- Poista neulansuojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Libmyris poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.
- Tarkista pakkausselosteen kohdasta 5, kuinka Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua säilytetään.

Ennen pistämistä:
Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan Libmyris kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla ennen kuin käytät sitä ensimmäistä kertaa.

Adalimumabiruiskua jo käyttäneille:
Vaikka olisit jo käyttänyt muita markkinoilla olevia adalimumabiruiskuja, on tärkeää, että luet nämä ohjeet kokonaan. Näin ymmärrät tämän laitteen oikean käyttötavan ennen kuin yrität pistämistä.

Jos sinulla on Libmyris esitäytettyyn ruiskuun liittyviä kysymyksiä,
käänny lääkärisi, sairaanhoitajasi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

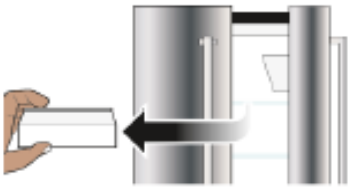
Valmistelut Libmyrisn pistämiseen esitäytetyllä ruiskulla

KOHTA 1: Ota ruisku jääkaapista ja anna lämmetä huoneenlämpöön (20 °C–25 °C) 15–30 minuutin ajan.

1.1 Ota Libmyris jääkaapista (ks. kuva A).

1.2 Jätä Libmyris 20 °C–25 °C lämpötilaan 15–30 minuutiksi (ks. kuva B).

- **Älä** poista harmaata neulansuojusta sillä välin kun annat Libmyrisn lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** lämmitä Libmyrisa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
- **Älä käytä** esitäytettyä ruiskua, jos neste on jäätynyt (vaikka se nyt olisi sulana).



Kuva A

Kuva B

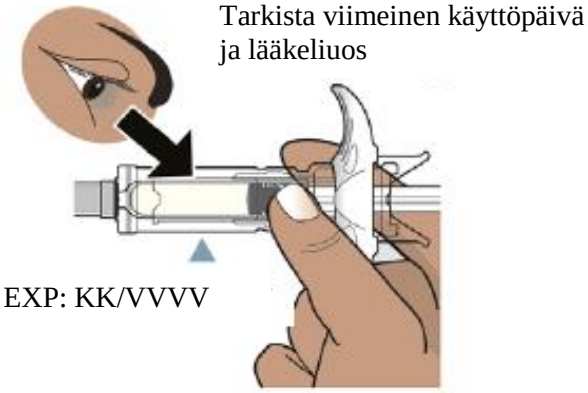
KOHTA 2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ja liuoksen kunto

2.1 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) esitäytetyn ruiskun etiketistä (ks. kuva C).

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.

2.2 Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä (ks. kuva C).

- **Älä** käytä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi, sairaanhoitajaasi tai apteekkiin, jos liuos on sameaa, värillistä tai siinä on hiutaleita tai partikkeleita.



Kuva C

KOHTA 3: Kerää välineet ja pese kädet

3.1 Aseta seuraavat välineet puhtaalle, tasaiselle alustalle (ks. kuva D):

- 1 kertakäyttöinen esitäytetty ruisku ja puhdistuslappu
- 1 pumpulituppo tai sideharsotaitos (ei mukana pakkauksessa)
- puhkaisunkestävä pistävälle jätteelle tarkoitettu keräysastia (ei mukana pakkauksessa). Ks. kohta 9.

Kuva D

3.2 Pese ja kuivaa kädet (ks. kuva E)

Kuva E

<u>Libmyrisn pistäminen esitäytetyllä ruiskulla</u>

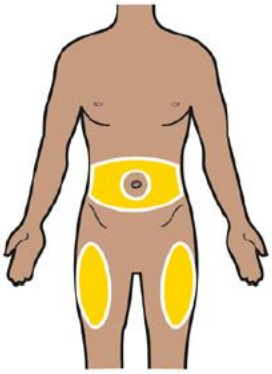
KOHTA 4: Valitse ja puhdista pistokohta

4.1 Valitse pistokohta (ks. kuva F)

- etureisistä tai
- vatsalta vähintään 5 cm:n päästä navasta
- eri kohdasta kuin edellinen pistokohta (vähintään 3 cm:n päästä edellisestä pistokohdasta).

4.2 Pyyhi pistokohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein (ks. kuva G)

- Älä pistä vaatteiden läpi.
- Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä.



Kuva F

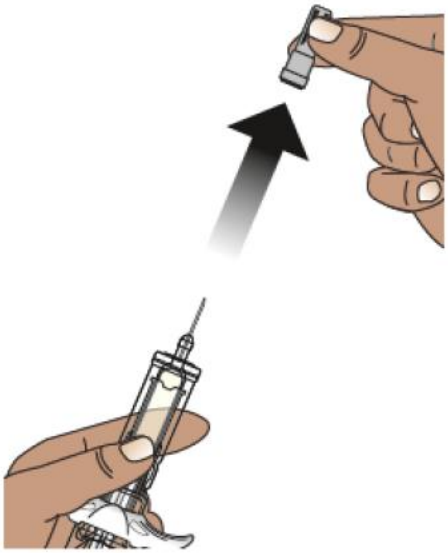
Kuva G

Kohta 5: Neulansuojuksen poistaminen

5.1 Pidä esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä (ks. kuva H).

5.2 Vedä neulansuojus varovasti ja suoraan pois toisella kädellä (ks. kuva H).

- Heitä neulansuojus pois.
- Älä laita neulansuojusta takaisin.
- Älä koske neulaan sormella; älä anna neulan koskea mihinkään.
- Pidä esitäytettyä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin. Saatat nähdä ilmaa esitäytetyssä ruiskussa. Työnnä mäntää hitaasti niin, että ilma poistuu neulan läpi.
- Saatat havaita nestepisaran neulan kärjessä. Tämä on normaalia.



Kuva H

KOHTA 6: Pitele ruiskua ja nipistä ihoa

6.1 Pitele esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä peukalon ja etusormen välissä kynän tavoin (ks. kuva I). Älä missään vaiheessa vedä männästä.

6.2 Purista (nipistä) ihoa hellävaraisesti toisella kädellä pistokohdan puhdistetulta alueelta (vatsa tai reisi) (ks. kuva J). Pidä ihoa varmassa otteessa.

Kuva I

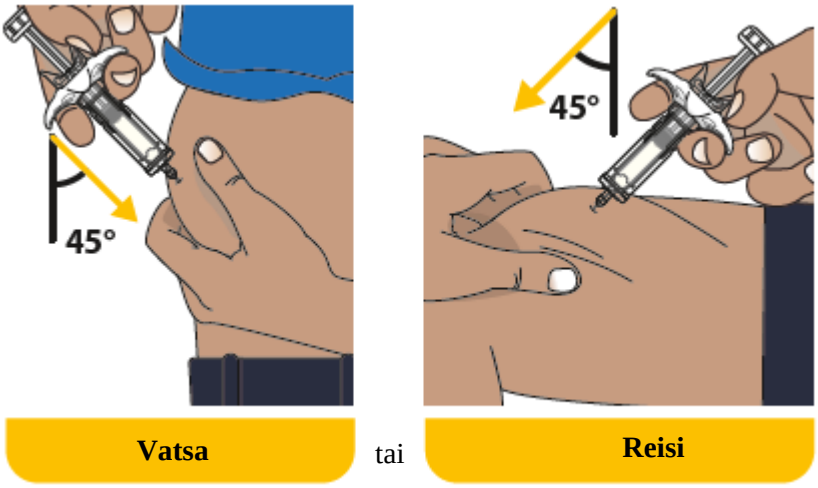
Kuva J

KOHTA 7: Lääkkeen pistäminen

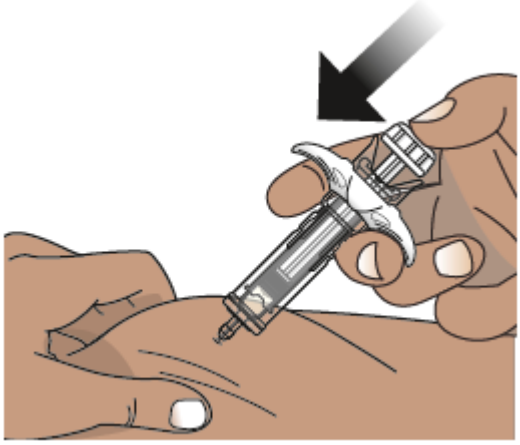
7.1 Työnnä neula nipistetylle ihoalueelle noin 45 asteen kulmassa yhdellä nopealla liikkeellä (ks. kuva K).

- Kun neula on ihon sisällä, päästä irti ihosta.

7.2 Työnnä mäntää hitaasti, kunnes kaikki neste on pistetty ja esitäytetty ruisku on tyhjä (Kuva L).



Kuva K



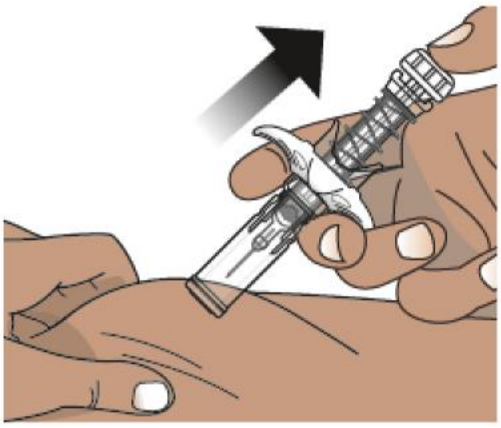
Kuva L

KOHTA 8: Anna esitäytetyn ruiskun vetää neula ihosta

8.1 Vedä sormi hitaasti pois männältä. Mäntä liikkuu ylös sormesi mukana ja vetää samalla neulan ruiskun neulansuojukseen (ks. kuva M).

- Neula ei vetäydy, ellei koko annos ole tullut pistetyksi. Käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos epäilet, ettet pistänyt koko annosta.
- On normaalia nähdä jousi männän ympärillä, kun neula on vetäytynyt.

8.2 Kun pistäminen on suoritettu, aseta pumpulituppo tai harsotaitos pistokohdan päälle.
- **Älä** hiero.
- Vähäinen verenvuoto pistokohdasta on normaalia.



Kuva M

Libmyris esitäytetyn ruiskun hävittäminen

KOHTA 9: Hävitä käytetty ruisku laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan

9.1 Laita käytetyt neulat, ruiskut ja terävät esineet pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen (ks. kuva N).
- **Älä** heitä irrallisia neuloja ja ruiskuja talousjätteisiin.

9.2 Neulansuojuksen, puhdistuslapun, vanutupon, harsotaitoksen ja pakkauksen voi hävittää talousjätteen mukana.

Kuva N

Lisätietoja hävittämisestä

- Jos käytettävissäsi ei ole pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaa, voit käyttää kotoasi löytyvää astiaa, jolla on seuraavat ominaisuudet:
    - valmistettu paksusta muovista
    - voidaan sulkea tiukasti kannella, joka on puhkaisunkestävä ja josta terävät esineet eivät pääse läpi
    - pysyy vakaasti pystyssä käytön aikana
    - ei vuoda
    - on merkitty asianmukaisesti ongelmajätteestä varoittavalla etiketillä.

Kun pistävälle jätteelle tarkoitettu astiasi alkaa olla täynnä, sinun on noudatettava paikallista ohjeistusta sen asianmukaiseksi hävittämiseksi.

Älä hävitä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi talousjätteen mukana. **Älä** käytä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi uudelleen.

Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos sinulla on kysyttävää.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Libmyris-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti mukanasi hoitosi aikana ja 4 kuukautta viimeisimmän Libmyris-injektiosi jälkeen.**
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa
3. Miten Libmyrisa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Libmyrisn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään

Libmyrisn vaikuttava aine on adalimumabi.

Libmyrisa käytetään
- nivelreuman
- moninivelisen lastenreuman
- entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen
- selkärankareuman
- aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasin
- läiskäpsoriaasin
- hidradenitis suppurativan
- Crohnin taudin
- haavaisen paksusuolitulehduksen ja
- ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

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

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä kohoaa. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Libmyris vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Libmyrisa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

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

Libmyris voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Libmyrisa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Moninivelinen lastenreuma

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus.

Libmyrisa käytetään vähintään 2-vuotiailla moninivelisen lastenreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Libmyrisa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on nivelten sekä jänteiden ja luiden yhtymäkohtien tulehduksellinen sairaus.

Libmyrisa käytetään vähintään 6-vuotiailla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta)

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

Libmyrisa käytetään aikuisilla vaikean selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, joka liittyy psoriaasiin.

Libmyrisa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Libmyris voi hidastaa sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

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

Hidradenitis suppurativa

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.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Libmyris voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Libmyris toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa

Älä käytä Libmyrisa:

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Libmyrisa.

Allergiset reaktiot

- Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Libmyrisn käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Libmyrisn käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Voit saada infektioita helpommin Libmyris-hoidon aikana. Tämä riski voi suurentua, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
    - tuberkuloosi
    - viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
    - vakava verenmyrkytys (sepsis).

  Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Libmyrisn käytön joksikin ajaksi.
- Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Libmyris-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Libmyris-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Libmyrisa.
    - Koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Libmyris-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat

testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
    - Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
    - Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painonlasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
    - Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa adalimumabi voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
    - Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, kerro lääkärillesi, että käytät Libmyrisa. Lääkärisi voi suositella Libmyris-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Libmyrisa tai jatkaa Libmyrisn käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Libmyrisn käytön aikana.
    - Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
    - On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Libmyris-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
    - Jos käytit Libmyrisa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla suurempi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Libmyris-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Libmyrisa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

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

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa

päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
    - Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
    - Jos käytät Libmyrisa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
    - Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Libmyris-hoidon lisäksi.
    - Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanoomaihosyöpiä.
    - Lisäksi, jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai hoidon jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

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

Lapset ja nuoret
- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Libmyrisn käyttöä.

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

Älä käytä Libmyrisa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita suurentuneen vakavan infektion riskin vuoksi:
- anakinra
- abatasepti.

Libmyrisa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:
- metotreksaatti
- tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
- steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö
Libmyrislla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Libmyrisn käytön jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

3. Miten Libmyrisa käytetään

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

Suositellut Libmyris-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkärisi voi määrätä sinulle toisen vahvuista Libmyrisa, jos tarvitset eri annoksen.

Nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiograafista näyttöä selkärankareumasta		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	40 mg joka toinen viikko	Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Libmyrisn käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Libmyrisa voidaan antaa yksinään. Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Libmyrisn lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Libmyrisa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	-

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.	On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.
12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi Libmyris-annostukselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Crohnin tauti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

	injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg	Ensimmäinen annos 40 mg, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

* Libmyris-valmistetta on saatavana vain 40 mg:n esitäytettynä ruiskuna, 40 mg:n esitäytettynä kynänä ja 80 mg:n esitäytettynä ruiskuna. Siksi ei ole mahdollista antaa Libmyrisa potilaille, jotka tarvitsevat alle täyden 40 mg:n annoksen.

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg	Ensimmäinen annos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.

	(kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.	

Ei-infektioperäinen uveiitti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos on 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhden päivän aikana), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Libmyris-hoidon aikana. Libmyris voidaan antaa myös yksistään.
Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Libmyrisa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa
Libmyris pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Libmyrisn pistämisestä on kohdassa 7, ”Käyttöohjeet”.

Jos käytät enemmän Libmyrisa kuin sinun pitäisi
Jos pistät Libmyrisa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Libmyrisa
Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Libmyris-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Libmyrisn käytön
Päätöksestä lopettaa Libmyrisn käyttö tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Libmyrisn käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Libmyris-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia

- hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Edellä kuvatut oireet voivat olla jäljempänä mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot

- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- imukudossyöpä
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermosairaus)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen

- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)
- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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.
Näitä ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot

- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- alhainen veren kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)
- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Libmyrisn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) 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 (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Libmyris esitäytetty kynä voidaan säilyttää 20 °C–25 °C asteessa enintään 30 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun kynä on kerran otettu pois jääkaapista 20 °C– 25 °C asteeseen, **on se käytettävä 30 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä: sameutta, värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia.

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 Libmyris sisältää
Vaikuttava aine on adalimumabi.
Muut aineet ovat natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Libmyris 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä sisältää 0,4 ml injektionestettä, liuosta esitäytetyssä injektiojärjestelmässä (autoinjektori). Esitäytetty lasiruisku, jossa on kiinteä neula ja männän tulppa (bromobutyylikumia). Kynä on kertakäyttöinen, hävitettävä, käsin pidettävä, mekaaninen injektiolaite.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 esitäytettyä kynää läpipainopakkauksessa sekä 1, 2 tai 6 puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Libmyrisa voi olla saatavilla esitäytettynä ruiskuna ja/tai esitäytettynä kynänä.

Myyntiluvan haltija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Valmistajat

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanti

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

7. Käyttöohjeet

KÄYTTÖOHJEET
Libmyris (adalimumabi) esitäytetty kynä
40 mg/0,4 ml injektioneste, liuos, ihon alle

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä kynää

Ennen pistämistä:
Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan Libmyris kertakäyttöisellä esitäytetyllä kynällä ennen kuin käytät sitä ensimmäistä kertaa.

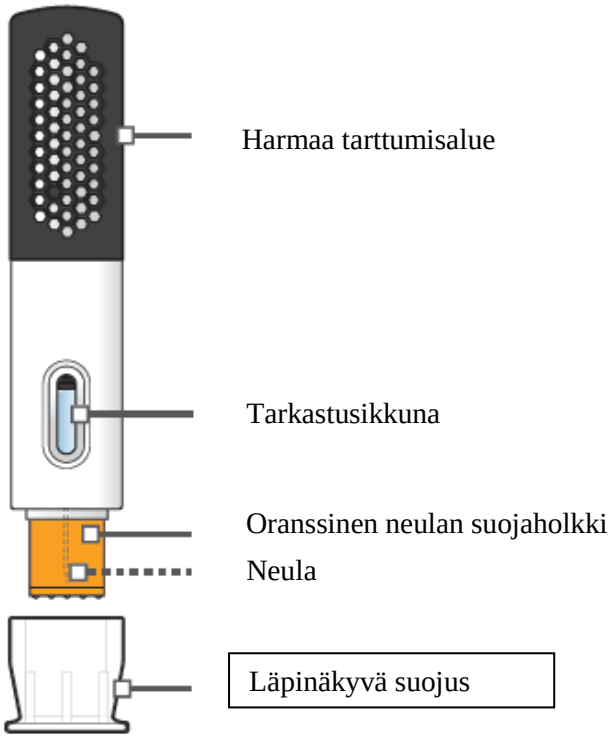
Vaikka olisit jo käyttänyt muita markkinoilla olevia adalimumabikyniä, tämä kynä toimii eri tavalla kuin muut kynät. Siksi on tärkeää, että luet nämä ohjeet kokonaan ja ymmärrät Libmyris esitäytetyn kynän oikean käyttötavan ennen kuin yrität pistämistä.

Tärkeää tietoa:
Älä käytä kynää ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos
- liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
- viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
- kynä on jätetty suoraan auringonvaloon
- kynä on pudonnut tai rikkoutunut.

Poista läpinäkyvä suojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Libmyris kertakäyttöinen esitäytetty kynä poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Lue tämän ohjeen kaikki sivut, ennen kuin käytät Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä kynää.

Libmyris esitäytetyn kynän osat

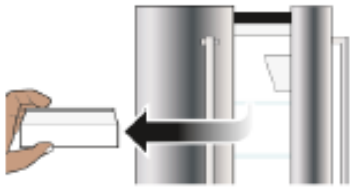


Miten Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä kynää pitäisi säilyttää?

Säilytä Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä kynää jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa. Säilytä Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä kynää sen alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Jos tarvitset Libmyris esitäytettyä kynää esimerkiksi matkustamisen aikana, sitä voidaan säilyttää 20 °C–25 °C lämpötilassa enintään **30 päivän** ajan.
Katso pakkausselosteen kohdasta 5 lisätietoja.

KOHTA 1: Ota Libmyris esitäytetty kynä jääkaapista ja anna lämmetä huoneenlämpöön (20 °C–25 °C) 15–30 minuutin ajan ennen pistämistä.

Kohta 1a. Ota Libmyris esitäytetty kynä jääkaapista (ks. kuva A).



Kuva A

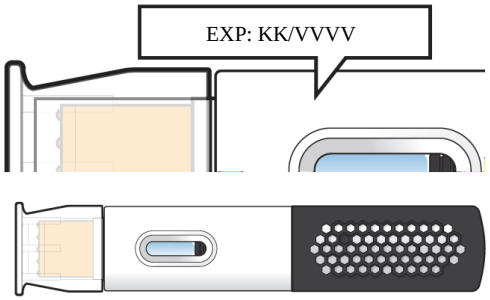
Kuva 1b. Jätä Libmyris esitäytetty kynä 20 °C–25 °C lämpötilaan 15–30 minuutiksi ennen pistämistä (ks. kuva B).

Kuva B

- **Älä** poista läpinäkyvää suojusta sillä välin kun annat Libmyris esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** lämmitä Libmyris esitäytettyä kynää millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
- **Älä käytä** esitäytettyä kynää, jos neste on jäätynyt (vaikka se nyt olisi sulana).

KOHTA 2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä, kerää välineet ja pese kädet

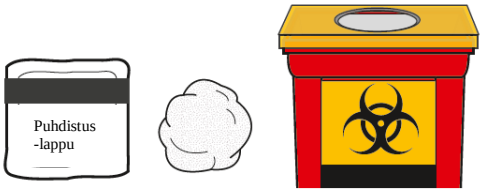
Kohta 2a. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) Libmyris esitäytetyn kynän etiketistä (ks. kuva C).
Älä käytä Libmyris esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.



Kuva C

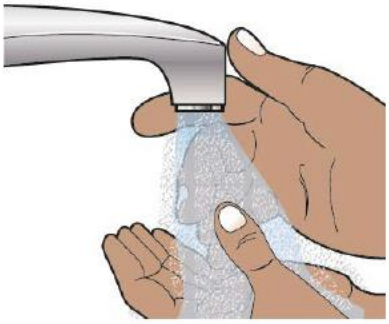
Kohta 2b: Aseta seuraavat välineet puhtaalle, tasaiselle alustalle (ks. kuva D):

- 1 Libmyris esitäytetty kynä ja puhdistuslappu
- 1 pumpulituppo tai sideharsotaitos (ei mukana pakkauksessa)
- puhkaisunkestävä pistävälle jätteelle tarkoitettu keräysastia (ei mukana pakkauksessa). Katso kohdasta 9 näiden käyttöohjeiden lopussa miten Libmyris esitäytetty kynä hävitetään.



Kuva D

Kohta 2c. Pese ja kuivaa kädet (ks. kuva E).

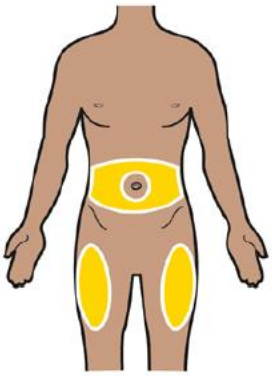


Kuva E

KOHTA 3: Valitse ja puhdista pistokohta

Kohta 3a. Valitse pistokohta (ks. kuva F)

- etureisistä tai
- vatsalta vähintään 5 cm:n päästä navasta
- vähintään 3 cm:n päästä edellisestä pistokohdasta.



Kuva F

Kohta 3b. Pyyhi pistokohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein (ks. kuva G).

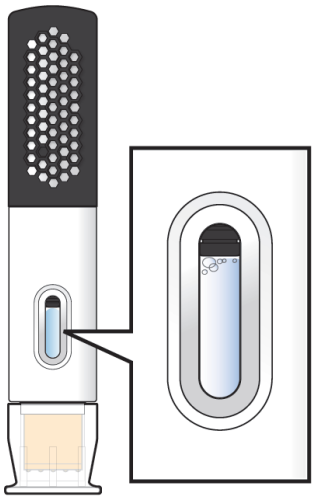
Kuva G

Älä pistä vaatteiden läpi.
Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä.

KOHTA 4: Tarkasta lääke tarkastusikkunan kautta

Kohta 4a. Pitele Libmyris esitäytettyä kynää niin, että harmaa tarttuma-alue on ylöspäin. Tarkasta tarkastusikkuna (ks. kuva H).

- On normaalia nähdä kuplia ikkunassa.
- Tarkista, että liuos on kirkasta ja väritöntä.

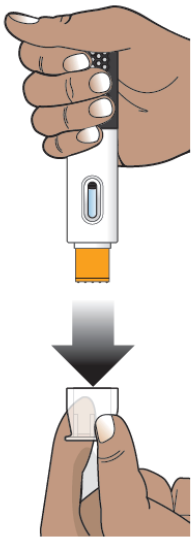


Kuva H

Älä käytä Libmyris esitäytettyä kynää, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.
Älä käytä Libmyris esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut tai rikkoutunut.

KOHTA 5: Läpinäkyvän suojuksen poistaminen

Kohta 5a. Vedä läpinäkyvä suojus suoraan pois (ks. kuva I).
On normaalia nähdä muutaman nestepisaran tulevan neulan kärjestä.



Kuva I

Kohta 5b. Heitä läpinäkyvä suojus pois.

Älä laita läpinäkyvää suojusta takaisin kynään. Se saattaa vangoittaa neulaa. Kynä on valmis käytettäväksi, kun läpinäkyvä suojus on poistettu.

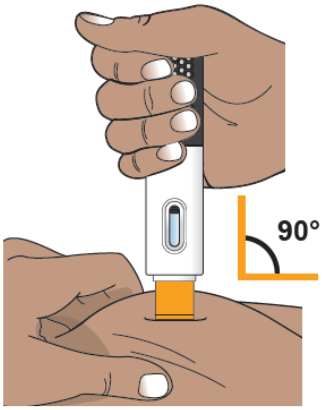
Kohta 5c. Käännä Libmyris esitäytetty kynä niin, että oranssi neulan suojaholkki osoittaa pistokohtaan päin.

KOHTA 6: Nipistä ihoa ja aseta Libmyris esitäytetty kynä pistokohdan päälle

Kohta 6a. Purista ihoa pistokohdassa niin, että se nousee koholle. Pidä ihoa varmassa otteessa.

Kohta 6b. Aseta oranssi neulan suojaholkki suorassa kulmassa (90° kulmassa) pistokohtaa vasten (ks. kuva J).

Pitele kynää niin, että näet tarkastusikkunan.



Kuva J

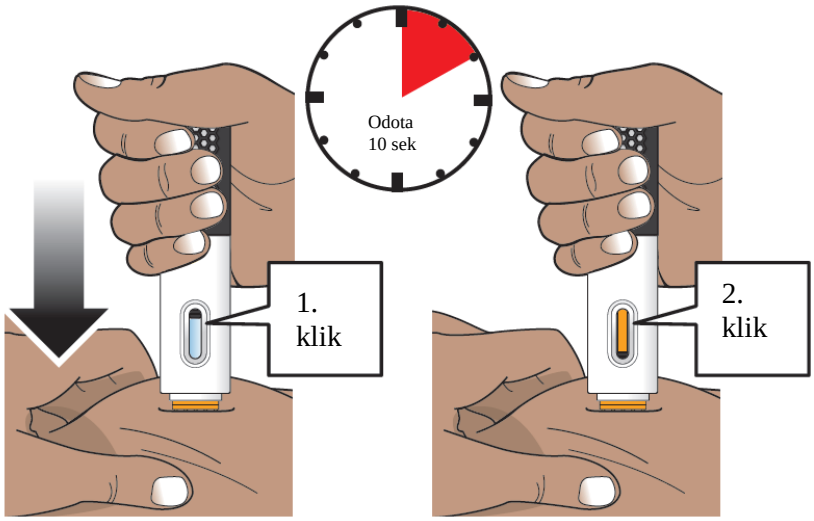
KOHTA 7: Lääkkeen pistäminen

Kohta 7a. Työnnä kynä pistokohtaa vasten ja jatka työntämistä (ks. kuva K).

- Ensimmäinen kuulemasi ”klik” ilmoittaa pistoksen alkaneen (ks. kuva K). Ensimmäisen klik-äänen jälkeen saattaa kulua jopa 10 sekuntia, ennen kuin pistos on valmis.
- Jatka kynän painamista pistokohtaa vasten.

- Pistos on valmis, kun oranssi indikaattori on lakannut liikkumasta tarkastusikkunassa ja saatat kuulla toisen klik-äänen (ks. kuva L).

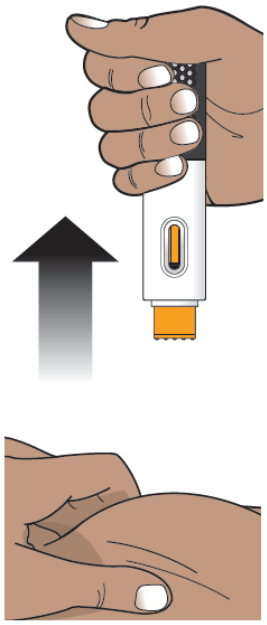
Älä nosta kynää tai kevennä painamista pistokohdassa ennen kuin olet varma, että pistos on valmis.



Kuva K Kuva L

KOHTA 8: Poista Libmyris esitäytetty kynä iholta

Kohta 8a. Kun pistos on valmis, vedä Libmyris esitäytetty kynä hitaasti iholta. Oranssinen neulan suojaholkki peittää neulan kärjen (ks. kuva M).



Kuva M

Jos havaitset enemmän kuin muutaman nestepisaran pistokohdalla, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Kohta 8b. Kun pistäminen on suoritettu, aseta pumpulituppo tai harsotaitos pistokohdan päälle. **Älä** hiero.
Vähäinen verenvuoto pistokohdasta on normaalia.

KOHTA 9: Miten käytetty Libmyris esitäytetty kynä hävitetään?

Kohta 9a. Laita käytetyt neulat, kynät ja terävät tarvikkeet pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen (ks. kuva N).

Älä heitä kyniä talousjätteisiin.

Kohta 9b. Läpinäkyvän suojuksen, puhdistuslapun, vanutupon, harsotaitoksen ja pakkauksen voi hävittää talousjätteen mukana.

Kuva N

Jos käytettävissäsi ei ole pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaa, voit käyttää kotoasi löytyvää astiaa, jolla on seuraavat ominaisuudet:

- valmistettu paksusta muovista
- voidaan sulkea tiukasti kannella, joka on puhkaisunkestävä ja josta terävät esineet eivät pääse läpi
- pysyy vakaasti pystyssä käytön aikana
- ei vuoda
- on merkitty asianmukaisesti ongelmajätteestä varoittavalla etiketillä.

Kun pistävälle jätteelle tarkoitettu astiasi alkaa olla täynnä, sinun on noudatettava paikallista ohjeistusta sen asianmukaiseksi hävittämiseksi.

Älä hävitä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi talousjätteen mukana.
Älä käytä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi uudelleen.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Libmyris 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle myös **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Libmyris-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti mukanasi hoitosi aikana ja 4 kuukautta viimeisimmän Libmyris-injektiosi jälkeen.**
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa
3. Miten Libmyrisa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Libmyrisn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Libmyris on ja mihin sitä käytetään

Libmyrisn vaikuttava aine on adalimumabi.

Libmyrisa käytetään
- nivelreuman
- läiskäpsoriaasin
- hidradenitis suppurativan
- Crohnin taudin
- haavaisen paksusuolitulehduksen ja
- ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon.

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

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä kohoaa. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Libmyris vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

<u>Nivelreuma</u>

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Libmyrisa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean nivelreuman hoitoon. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

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

Libmyris voi hidastaa tulehduksellisen sairauden aiheuttamien nivelvaurioiden etenemistä ja auttaa niveliä liikkumaan vapaammin.

Lääkärisi päättää käytetäänkö Libmyrisa metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaista, hilseilevää, karstaista läiskäihottumaa, jota peittää hopeanharmaa hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua.

Libmyrisa käytetään keskivaikean ja vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla.

Hidradenitis suppurativa

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.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean HS-taudin hoitoon 12–17-vuotiailla nuorilla.

Libmyris voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen ruoansulatuskanavan sairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Libmyrisa käytetään
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisilla ja
- keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

Ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

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

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Libmyris toimii vähentäen tätä tulehdusta. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Libmyrisa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Libmyrisa

Älä käytä Libmyrisa:
- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai muu vakava tulehdus (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Libmyrisa.

Allergiset reaktiot

- Jos sinulle tulee allergisia reaktioita, joiden oireina voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Libmyrisn käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus yhdessä elimistön osassa (esim. säärihaava), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Libmyrisn käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Voit saada infektioita helpommin Libmyris-hoidon aikana. Tämä riski voi suurentua, jos sinulla on ongelmia keuhkoissasi. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla:
    - tuberkuloosi
    - viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio
    - vakava verenmyrkytys (sepsis).

Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärisi voi määrätä sinut lopettamaan Libmyrisn käytön joksikin ajaksi.

- Kerro lääkärillesi, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektiot (esimerkiksi histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) ovat hyvin yleisiä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut toistuvia infektioita tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja.
- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektioille Libmyris-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Libmyris-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulle tulee infektion oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Tuberkuloosi

- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Libmyrisa.
    - Koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta ennen Libmyris-hoidon aloittamista. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (esimerkiksi keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata **Potilaskorttiisi**.
    - Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut hoitoa tuberkuloosin ehkäisyyn.
    - Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esimerkiksi pitkään jatkuva yskä, painonlasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiitti

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan.
    - Lääkärisi tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. HBV-viruksen kantajissa adalimumabi voi aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen.
    - Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, kerro lääkärillesi, että käytät Libmyrisa. Lääkärisi voi suositella Libmyris-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, voitko käyttää Libmyrisa tai jatkaa Libmyrisn käyttöä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Libmyrisn käytön aikana.
    - Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista.
    - On suositeltavaa, että lapsi saisi kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Libmyris-hoidon aloittamista, jos mahdollista.
    - Jos käytit Libmyrisa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla suurempi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Libmyris-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Libmyrisa raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydänvaivat

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

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi sellaisia verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuotoa. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä.
    - Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen).
    - Jos käytät Libmyrisa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa harvinaista ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.
    - Kerro lääkärillesi, jos saat atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Libmyris-hoidon lisäksi.
    - Adalimumabia saavilla potilailla on havaittu muita kuin melanoomaihosyöpiä.
    - Lisäksi, jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai hoidon jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

Autoimmuunisairaudet

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

Lapset ja nuoret
- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajan tasalla ennen Libmyrisn käyttöä.

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

Älä käytä Libmyrisa lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita suurentuneen vakavan infektion riskin vuoksi:
- anakinra
- abatasepti.

Libmyrisa voidaan käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:
- metotreksaatti
- tietyt sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet (esimerkiksi sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet)
- steroidit tai kipulääkkeet, kuten steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Libmyrislla voi olla vähän vaikutusta kykyyn ajaa autolla tai polkupyörällä tai kykyyn käyttää koneita. Libmyrisn käytön jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, sekä näköhäiriöitä.

3. Miten Libmyrisa käytetään

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

Suositellut Libmyris-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa. Lääkäri voi määrätä sinulle toisen vahvuista Libmyrisa, jos tarvitset eri annoksen.

Nivelreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	40 mg joka toinen viikko	Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Libmyrisn käytön aikana. Jos lääkärisi päättää, että metotreksaatti ei ole tarpeen, Libmyrisa voidaan antaa yksinään. Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Libmyrisn lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Libmyrisa joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg:n annos (yksi 80 mg:n injektio) kaksi viikkoa myöhemmin. Tästä kahden viikon kuluttua jatketaan 40 mg:n annoksella joka viikko tai 80 mg:n annoksella joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.	On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.
12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	Jos vasteesi Libmyris-annostukselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Crohnin tauti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Vähintään 6-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg.	Libmyris 80 mg esitäytettyä ruiskua ei pidä käyttää alle 40 kiloisten Crohnin tautia sairastavien lasten ja nuorten hoitoon, sillä laitteella ei voi antaa alle 80 mg:n annoksia.	

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Lääkärisi voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat alle 40 kg	Ensimmäinen annos 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.
6 vuoden iästä alkaen lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Ensimmäinen annos 160 mg (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (yksi 80 mg:n injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.	Jatka adalimumabihoitoa tavanomaisella annoksellasi myös täytettyäsi 18 vuotta.

Ei-infektioperäinen uveiitti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Ensimmäinen annos on 80 mg (yksi 80 mg:n injektio), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta.	Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Libmyris-hoidon aikana. Libmyris voidaan antaa myös yksistään.
Vähintään 2-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Libmyrisa suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa
Libmyris pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Libmyrisn pistämisestä on kohdassa 7 ”Käyttöohjeet”.

Jos käytät enemmän Libmyrisa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Libmyrisa vahingossa useammin kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Libmyrisa
Jos unohdat ottaa pistoksen, pistä seuraava Libmyris-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Libmyrisn käytön
Päätöksestä lopettaa Libmyrisn käyttö tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata, jos lopetat Libmyrisn käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 4 kuukauden kuluttua viimeisen Libmyris-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista
- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista
- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairauden tunnetta, haavaumia, hampaisiin liittyviä ongelmia tai kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Edellä kuvatut oireet voivat olla jäljempänä mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, poskiontelotulehdus, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- imukudossyöpä
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin esiintyy sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermosairaus)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED; punahukka; oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)
- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihoittuma)

- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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. Näitä ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)
- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- alhainen veren kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)
- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Libmyrisn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä, läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Libmyris esitäytetty ruisku voidaan säilyttää 20 °C–25 °C asteessa enintään 30 päivää – varmista, että se on valolta suojassa. Kun ruisku on kerran otettu pois jääkaapista 20°C–25°C asteeseen, **on se käytettävä 30 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

Merkitse ylös päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran otit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä: sameutta, värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia.

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 Libmyris sisältää
Vaikuttava aine on adalimumabi.
Muut aineet ovat natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Libmyris 80 mg injektioneste, liuos, neulansuojuksella varustetussa, esitäytetyssä ruiskussa, on steriili liuos, joka sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Libmyris esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta.

Pakkauksessa on 1 esitäytetty ruisku läpipainopakkauksessa sekä 1 puhdistuslappu.

Myyntiluvan haltija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Valmistajat

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Saksa

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanti

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

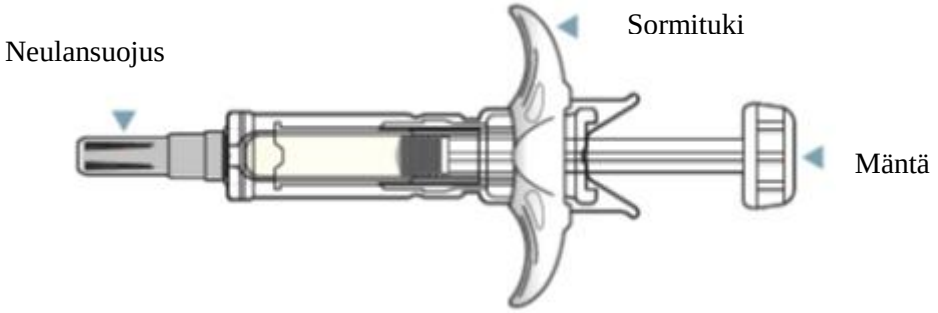
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

7. Käyttöohjeet
KÄYTTÖOHJEET
Libmyris (adalimumabi) esitäytetty ruisku
80 mg/0,8 ml injektioneste, liuos, ihon alle

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua

Libmyris esitäytetty ruisku



Tärkeää tietoa sinulle, ennen kuin pistät Libmyrisa kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla

Tärkeää tietoa:
- Vain ihon alle pistämiseen.
- **Älä** käytä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos
    - liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia
    - viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt
    - liuos on jäätynyt (vaikka se nyt olisi sulana) tai jätetty suoraan auringonvaloon
    - ruisku on pudonnut tai rikkoutunut.
- Poista neulansuojus vasta juuri ennen pistosta. Pidä Libmyris poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.
- Tarkista pakkausselosteen kohdasta 5, kuinka Libmyris kertakäyttöistä esitäytettyä ruiskua säilytetään.

Ennen pistämistä:
Lääkäri, hoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle pistämistekniikan Libmyris kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla ennen kuin käytät sitä ensimmäistä kertaa.

Adalimumabiruiskua jo käyttäneille:
Vaikka olisit jo käyttänyt muita markkinoilla olevia adalimumabiruiskuja, on tärkeää, että luet nämä ohjeet kokonaan. Näin ymmärrät tämän laitteen oikean käyttötavan ennen kuin yrität pistämistä.

Jos sinulla on Libmyris esitäytettyyn ruiskuun liittyviä kysymyksiä,
käänny lääkärisi, sairaanhoitajasi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

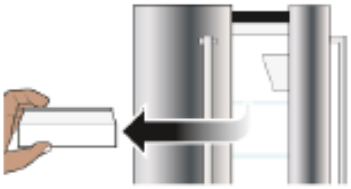
Valmistelut Libmyrisn pistämiseen esitäytetyllä ruiskulla

KOHTA 1: Ota ruisku jääkaapista ja anna lämmetä huoneenlämpöön (20 °C–25 °C) 15–30 minuutin ajan.

1.1 Ota Libmyris jääkaapista (ks. kuva A).

1.2 Jätä Libmyris 20 °C–25 °C lämpötilaan 15–30 minuutiksi (ks. kuva B).

- **Älä** poista harmaata neulansuojusta sillä välin kun annat Libmyrisn lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** lämmitä Libmyrisa millään muulla tavalla. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
- **Älä käytä** esitäytettyä ruiskua, jos neste on jäätynyt (vaikka se nyt olisi sulana).



Kuva A

Kuva B

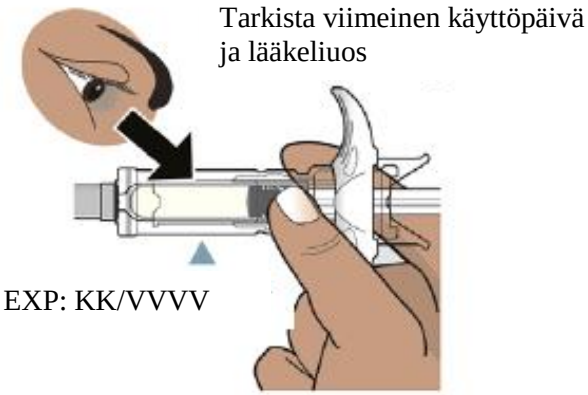
KOHTA 2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ja liuoksen kunto

2.1 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) esitäytetyn ruiskun etiketistä (ks. kuva C).

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.

2.2 Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä (ks. kuva C).

- **Älä** käytä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriisi, sairaanhoitajaasi tai apteekkiin, jos liuos on sameaa, värillistä tai siinä on hiutaleita tai partikkeleita.

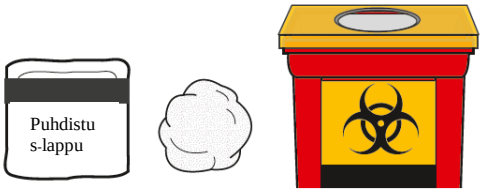


Kuva C

KOHTA 3: Kerää välineet ja pese kädet

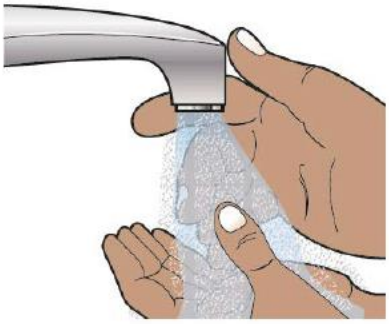
3.1 Aseta seuraavat välineet puhtaalle, tasaiselle alustalle (ks. kuva D):

- 1 kertakäyttöinen esitäytetty ruisku ja puhdistuslappu
- 1 pumpulituppo tai sideharsotaitos (ei mukana pakkauksessa)
- puhkaisunkestävä pistävälle jätteelle tarkoitettu keräysastia (ei mukana pakkauksessa). Ks. kohta 9.



Kuva D

3.2 Pese ja kuivaa kädet (ks. kuva E).



Kuva E

<u>Libmyrisn pistäminen esitäytetyllä ruiskulla</u>

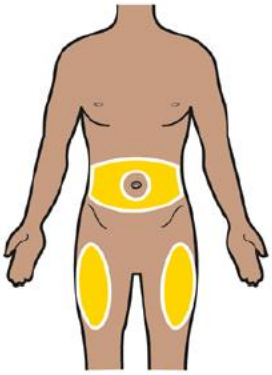
KOHTA 4: Valitse ja puhdista pistokohta

4.1 Valitse pistokohta (ks. kuva F)

- etureisistä tai
- vatsalta vähintään 5 cm:n päästä navasta
- eri kohdasta kuin edellinen pistokohta (vähintään 3 cm:n päästä edellisestä pistokohdasta).

4.2 Pyyhi pistokohta puhdistuslapulla pyörivin liikkein (ks. kuva G).

- Älä pistä vaatteiden läpi.
- Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettumia, arpia, venytysjuovia tai psoriaasiläiskiä.



Kuva F

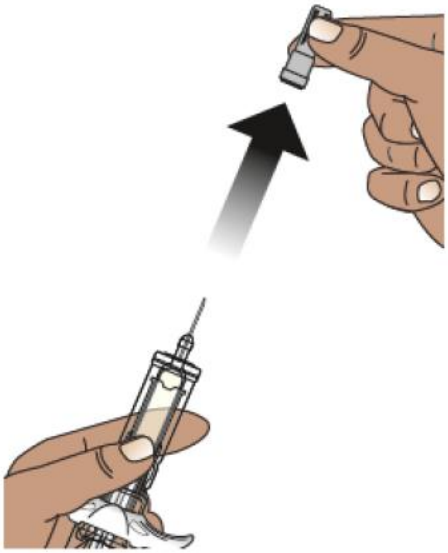
Kuva G

Kohta 5: Neulansuojuksen poistaminen

5.1 Pidä esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä (ks. kuva H).

5.2 Vedä neulansuojus varovasti ja suoraan pois toisella kädellä (ks. kuva H).

- Heitä neulansuojus pois.
- Älä laita neulansuojusta takaisin.
- Älä koske neulaan sormella; älä anna neulan koskea mihinkään.
- Pidä esitäytettyä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin. Saatat nähdä ilmaa esitäytetyssä ruiskussa. Työnnä mäntää hitaasti niin, että ilma poistuu neulan läpi.
- Saatat havaita nestepisaran neulan kärjessä. Tämä on normaalia.



Kuva H

KOHTA 6: Pitele ruiskua ja nipistä ihoa

6.1 Pitele esitäytettyä ruiskua yhdellä kädellä peukalon ja etusormen välissä kynän tavoin (ks. kuva I). Älä missään vaiheessa vedä männästä.

6.2 Purista (nipistä) ihoa hellävaraisesti toisella kädellä pistokohdan puhdistetulta alueelta (vatsa tai reisi) (ks. kuva J). Pidä ihoa varmassa otteessa.

Kuva I

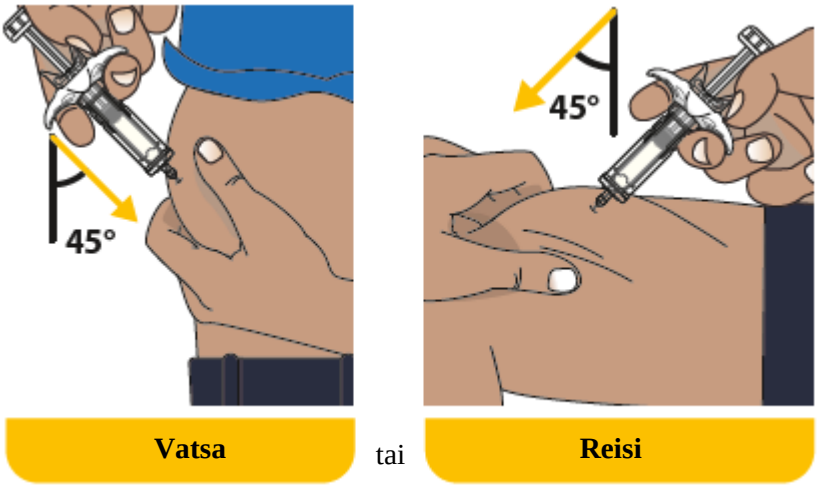
Kuva J

KOHTA 7: Lääkkeen pistäminen

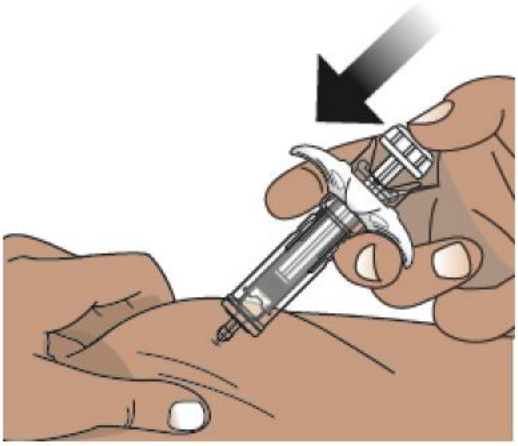
7.1 Työnnä neula nipistetylle ihoalueelle noin 45 asteen kulmassa yhdellä nopealla liikkeellä (ks. kuva K).

- Kun neula on ihon sisällä, päästä irti ihosta.

7.2 Työnnä mäntää hitaasti, kunnes kaikki neste on pistetty ja esitäytetty ruisku on tyhjä (Kuva L).



Kuva K



Kuva L

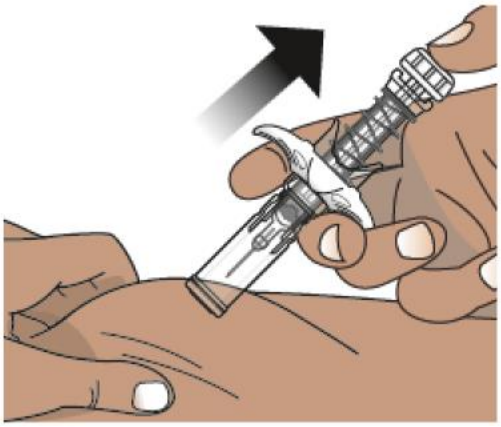
KOHTA 8: Anna esitäytetyn ruiskun vetää neula ihosta

8.1 Vedä sormi hitaasti pois männältä. Mäntä liikkuu ylös sormesi mukana ja vetää samalla neulan ruiskun neulansuojukseen (ks. kuva M).

- Neula ei vetäydy, ellei koko annos ole tullut pistetyksi. Käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos epäilet, ettet pistänyt koko annosta.

- On normaalia nähdä jousi männän ympärillä, kun neula on vetäytynyt.

8.2 Kun pistäminen on suoritettu, aseta pumpulituppo tai harsotaitos pistokohdan päälle.
- **Älä** hiero.
- Vähäinen verenvuoto pistokohdasta on normaalia.



Kuva M

<u>Libmyris esitäytetyn ruiskun hävittäminen</u>

KOHTA 9: Hävitä käytetty ruisku laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan

9.1 Laita käytetyt neulat, ruiskut ja terävät esineet pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen (ks. kuva N).
- **Älä** heitä irrallisia neuloja ja ruiskuja talousjätteisiin.

9.2 Neulansuojuksen, puhdistuslapun, vanutupon, harsotaitoksen ja pakkauksen voi hävittää talousjätteen mukana.

Kuva N

Lisätietoja hävittämisestä
- Jos käytettävissäsi ei ole pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaa, voit käyttää kotoasi löytyvää astiaa, jolla on seuraavat ominaisuudet:
    - valmistettu paksusta muovista

- voidaan sulkea tiukasti kannella, joka on puhkaisunkestävä ja josta terävät esineet eivät pääse läpi
- pysyy vakaasti pystyssä käytön aikana
- ei vuoda
- on merkitty asianmukaisesti ongelmajätteestä varoittavalla etiketillä.

Kun pistävälle jätteelle tarkoitettu astiasi alkaa olla täynnä, sinun on noudatettava paikallista ohjeistusta sen asianmukaiseksi hävittämiseksi.

Älä hävitä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi talousjätteen mukana. **Älä** käytä pistävälle jätteelle tarkoitettua astiaasi uudelleen.

Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos sinulla on kysyttävää.