

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.
SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.
SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Injektioneste, liuos.

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (SureClick)
Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Solymbicin ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Solymbic 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Solymbic 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)

Solymbic on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuispotilaille, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta.

Crohnin tauti

Solymbic 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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Uveitti

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

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

Jos vaste Solymbicille heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

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

Solymbicin keskeyttäminen

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

Solymbicin uudelleen aloittaminen 70 päivän tai pidemmän tauon jälkeen johtaa todennäköisesti samansuuruiseen kliiniseen vasteeseen ja samanlaiseen turvallisuusprofiiliin kuin ennen taukoa.

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

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

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

Psoriaasi

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

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

Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Solymbic-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annosvälin tihentämisen jälkeen, viikottaisen hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annosvälin tihentämisellä, voidaan annostus myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Solymbic-annostuksella 40 mg kerran viikossa (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 Solymbic-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 Solymbicia viikolla 0 (joko neljä injeksiota samana päivänä tai kaksi injeksiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuosituksen mukaisesti.

Solymbic-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuosituksen mukaisesti.

Solymbic-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Hoitovaste saavutetaan yleensä 2–8 viikon kuluessa. Solymbic-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

Uveiitti

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

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

Läkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta

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

Pediatriset potilaat

Solymbic on saatavana vain 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyissä ruiskuissa ja 40 mg:n esitäytetyssä kynässä. Solymbicia ei voi antaa lapsipotilaille, jotka tarvitsevat pienempiä annoksia kuin täyden 20 mg:n tai 40 mg:n annoksen. Jos tarvitaan jokin muu annos, on käytettävä jotakin vaihtoehtoisista adalimumabivalmistetta, jolla kyseinen annos voidaan antaa.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla Solymbicin suositeltava kerta-annos on 24 mg/m² ja enimmäiskerta-annos 40 mg adalimumabia annosteltuna joka toinen viikko injektiona ihon alle. Injektionesteen määrä valitaan potilaan pituuden ja painon perusteella (taulukko 1).

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

Taulukko 1. Solymbic-annos milligrammoina (mg) potilaiden pituuden ja painon mukaan entesiitteihin liittyvän artriitin hoidossa

Pituus (cm)	Paino (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Suurin kerta-annos on 40 mg (0,8 ml)

- Ei sovelleta: Solymbic on saatavana vain 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyissä ruiskuissa ja 40 mg:n esitäytetyssä kynässä

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Suosittelut Solymbic-annos on 0,8 mg/kg (suurin sallittu kerta-annos on 40 mg) ihon alle viikoittain ensimmäisten kahden annoksen ajan ja tämän jälkeen joka toinen viikko. Jos potilas ei saavuta vastetta 16 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos uusintahoidon Solymbicilla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

Yli 4-vuotiaille potilaille, jotka painavat alle 23 kg tai 29–46 kg, ei voida antaa sopivaa annosta tällä valmisteella. Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 4 vuoden ikäisille lapsille tässä käyttöaiheessa.

Annettava annos valitaan potilaan painon perusteella (taulukko 2).

Taulukko 2 Solymbic-annos milligrammoina (mg) potilaan painon mukaan lasten psoriaasin hoidossa

Paino (kg)	Annos lasten psoriaasin hoidossa
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Ei sovelleta: Solymbic on saatavana vain 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyissä ruiskuissa ja 40 mg:n esitäytetyssä kynässä.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tautia sairastavat lapsipotilaat, paino < 40 kg:

Induktiohoidossa suositeltava Solymbicin aloitusannos vaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla on 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2. Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa 80 mg viikolla 0 (annos voidaan antaa kahtena injektiona saman päivän aikana) ja 40 mg viikolla 2; on kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.

Induktiohoidon jälkeen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko injektiona ihon alle. Jotkut potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annosvälin tihentämisestä niin, että 20 mg:n Solymbic-annos otetaan kerran viikossa.

Crohnin tautia sairastavat lapsipotilaat, paino ≥ 40 kg:

Induktiohoidossa suositeltava Solymbicin aloitusannos vaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla on 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa 160 mg viikolla 0 (annos voidaan antaa neljänä injektiona saman päivän aikana tai kahtena injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2; on kuitenkin muistettava, että suurempia induktioannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.

Induktiohoidon jälkeen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko injektiona ihon alle. Jotkut potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annosvälin tihentämisestä niin, että 40 mg:n Solymbic-annos otetaan kerran viikossa.

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

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 6 vuoden ikäisille tässä käyttöaiheessa.

Hidradenitis suppurativa lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa 12–17 vuoden ikäisten lasten hidradenitis suppurativan hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia < 12 vuoden ikäisille lapsille tässä käyttöaiheessa.

Lasten ulseratiivinen koliitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa 4–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia < 4 vuoden ikäisille tässä käyttöaiheessa.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

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

Uveiitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa 2–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Saatavilla ovat 40 mg:n kynä sekä 20 mg:n ja 40 mg:n esitäytetyt ruiskut potilaille, jotka tarvitsevat täyden 20 mg:n tai 40 mg:n annoksen.

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

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

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

Vakavia infektoita, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sienien infektoista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektoista, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu adalimumabia käyttävillä potilailla.

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

Tuberkuloosi

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

Ennen Solymbic-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen ("latentin") tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia

sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on merkittävä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

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

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

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

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

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

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

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

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

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-taudin ja optikusneuriitin) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén syndrooman) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Solymbicia potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Solymbic-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen Solymbic-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehitymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

Allergiset reaktiot

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

Kuiva luonnonkumi

Esitäytetyn ruiskun tai kynän neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-salpaajilla tehtyjen adalimumabin kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-salpaajia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-salpaajilla. 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-salpaajahoitoa saavien potilaiden kohdalla.

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

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

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

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

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

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

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

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Solymbic-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet Solymbicille kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta Solymbic-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. Solymbicin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Solymbicin käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Solymbic-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

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

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

Leikkaus

Turvallisuustiedot adalimumabilla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Solymbic-potilaan infektiota on tarkkaan seurattava 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.

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on erittäin suositeltavaa huolehtia raskauden ehkäisystä Solymbic-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Solymbic-annoksen jälkeen.

Raskaus

Adalimumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti kliinistä tietoa.

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

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Solymbicin käyttöä raskausaikana ei suositella.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Solymbic-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Adalimumabihoitoon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-salpaajat, kuten Solymbic, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää.

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

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

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittavaikutukset

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

Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 3 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiintulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyyden luokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyyden luku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukupuolinfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	hermostoinfektiot (mm. virusмениngiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. Coccidioides-infektiot, histoplasmoosi ja Mycobacterium avium -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmainfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)*	Yleiset	ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhkokasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	leukemia ¹⁾
	Tuntematon	hepatospleeninen T-solulymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) ¹⁾
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	sarkoidoosi ¹⁾ , vaskuliitti
	Harvinaiset	anafylaksia ¹⁾
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psykykkiset häiriöt	Yleiset	mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	päänsärky
	Yleiset	parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, hermojuurien kompressio
	Melko harvinaiset	aivoverenkiertohäiriö ¹⁾ , vapina, neuropatia
	Harvinaiset	MS-tauti, myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain-Barrén oireyhtymä) ¹⁾
Silmät	Yleiset	näköhäiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silman turvotus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	kiertohuimaus
	Melko harvinaiset	kuurous, tinnitus
Sydän*	Yleiset	takykardia
	Melko harvinaiset	sydänkohtaus ¹⁾ , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinaiset	sydämenpysähdys
Verisuonisto	Yleiset	hypertensio, kuumat aallot, hematoomat
	Melko harvinaiset	aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	keuhkoembolia ¹⁾ , interstitielli keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾
	Harvinaiset	keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot
	Harvinaiset	hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaanlukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopecia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	öinen hikoilu, arpimuodostus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti 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	nocturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Hyvin yleiset	pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)
	Yleiset	rintakipu, turvotus, kuume ¹⁾
	Melko harvinaiset	inflammaatio
Tutkimukset*	Yleiset	hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
Vammat ja myrkytykset	Yleiset	hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiitti

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla adalimumabia ja 7,2 %:lla lumevalmistetta 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 lumevalmistetta 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 lumevalmistetta 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, koksidioosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatriella 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 pediatriella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, jossa kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta.

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

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

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta

1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta
1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

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

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

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

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

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

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

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

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

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

Uveiittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä
adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko
alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli

166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla 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 sytokiinin (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät adalimumabin antamisen jälkeen. Adalimumabia saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniili polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuoleessa, mukaanlukien TNF α :n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuissa potilaissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000 nivelreumapotilaalla. Adalimumabin tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan.

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636:lla vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia tai lumevalmistetta joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin adalimumabi 40 mg joka toinen viikko / metotreksaatti -kombinaatiohoitoa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko -monoterapiaa sekä metotreksaattimonoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä niveltalvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan. Ensimmäisten 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden

potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensimmäisenä päätapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensimmäisenä päätapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä adalimumabia saaneista potilaista, 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 4.

Taulukko 4 ACR-vasteet lumevertailututkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

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

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

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p < 0,01, adalimumabi vs. lume

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 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/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

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

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

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

Viikolla 52 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:lla saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoito oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti ($p < 0,001$) tai pelkkä adalimumabi ($p < 0,001$) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset ($p = 0,447$).

Radiologinen vaste

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

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 6 Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

	Lume/ MTX^a	Adalimumabi/MTX 40 mg joka toinen viikko	Lume/MTX- adalimumabi/MTX (95 % luottamusväli^b)	p-arvo
TSS	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroosioaste	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Nivelraon madaltuma	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksaatti

^b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä

^c perustuu ranking analyysiin

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 7).

Taulukko 7 Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

	MTX n = 257 (95 % luottamusväli)	Adalimumabi n = 274 (95 % luottamusväli)	Adalimumabi/ MTX n = 268 (95 % luottamusväli)	p-arvo^a	p-arvo^b	p-arvo^c
TSS	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroosioaste	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Nivelraon madaltuma	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

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

mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli lumevalmisteeseen 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 vitaliteettiosiodien 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, IV).

Nivelreumatutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa vielä avoimen tutkimuksen viikolla 520 (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

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

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m² (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtumana pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelten turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Adalimumabiryhmässä saavutettiin keskimäärin –62,6 %:n (mediaani –88,9 %) muutos ja lumelääkeryhmässä –11,6 %:n (mediaani –50,0 %) muutos. Aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneista adalimumabiryhmän 31 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), pediatriinen ACR 50 -vaste ja pediatriinen ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

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

Suuremmassa selkärankareumatutkimuksessa I, johon osallistui 315 potilasta, adalimumabia saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista

lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 8).

Taulukko 8 Tehokkuusvaste selkärankareuman lumevertailututkimuksessa (selkärankareumatutkimus I) – Merkkien ja oireiden väheneminen

Vaste	Lume N = 107	Adalimumabi N = 208
ASAS ^a 20		
Viikko 2	16 %	42 %***
Viikko 12	21 %	58 %***
Viikko 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Viikko 2	3 %	16 %***
Viikko 12	10 %	38 %***
Viikko 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Viikko 2	0 %	7 %**
Viikko 12	5 %	23 %***
Viikko 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Viikko 2	4 %	20 %***
Viikko 12	16 %	45 %***
Viikko 24	15 %	42 %***

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin 185 potilaalla yhdessä satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkoututkimuksessa, 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 9).

Taulukko 9 Teho aksiaalista spondylartriittia koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa

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

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden

^e n = 91 lume ja n = 87 adalimumabi

^f herkkä CRP-määrittäminen (mg/l)

^g n = 73 lume ja n = 70 adalimumabi

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 lume ja adalimumabi

^j n = 82 lume ja n = 85 adalimumabi

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

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

Inflammaation esto

Adalimumabia saaneilla potilailla herkällä CRP-määrittäyksellä (hs-CRP) mitattuna tulehdusarvossa havaittiin merkitsevä paranema, joka säilyi 156 viikon ajan, ja sakroiliaalinivelten ja selkärangan MRI:n tulehduslöydöksissä havaittiin merkitsevä paranema 104 viikon ajan.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

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

Nivelpsoriaasi

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

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

Taulukko 10 ACR-vaste nivelpsoriaasin lumevertailututkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

	Nivelpsoriaasitutkimus I		Nivelpsoriaasitutkimus II	
Vaste	Lume N = 162	Adalimumabi N = 151	Lume 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/lume-vertailuissa

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

N/A ei käytettävissä

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

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät kuvannettiin 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 nivelyaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo $\pm$ keskihajonta) oli $0,8 \pm 2,5$ viikolla 24, kun taas adalimumabiryhmässä se oli $0,0 \pm 1,9$ viikolla 48 (p < 0,001).

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

Psoriaasi

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen $\geq$ PASI 75

-vaste viikolla 33 ja jotka oli alunperin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

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

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

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

Taulukko 11 Psoriaasitutkimus I (REVEAL) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla

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

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

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

Taulukko 12 Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumabi vs. metotreksaatti

^c $p < 0,01$ adalimumabi vs. lumehoito

^d $p < 0,05$ adalimumabi vs. metotreksaatti

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

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

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

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni 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 lumehoidon tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), saavutti lääkärin yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoidon (4,3 %, [P = 0,014]).

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

Taulukko 13 Psoriaasitutkimus IV – Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	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/melkein puhdas ja parannus ≥ 2 luokkaa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos kaikissa sormenkynsissä NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumabi vs. lumelääke					

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Adalimumabin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatriisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi (määritelmän 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 14 Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

^a MTX = metotreksaatti

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Kliininen vaste

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

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

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

	HS-tutkimus I		HS-tutkimus II	
	Lumehoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa	Lumehoito	40 mg adalimumabia kerran viikossa
HiSCR-vaste (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)
≥ 30 % ihokivun vähenemä ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)

* p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

^a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

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

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

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

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

Taulukko 16 Osuus potilaista^a, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen^b 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät 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 adalimumabihoitolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

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

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään, 96 viikon ajan, jatkuneen 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). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

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

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

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

Taulukko 17 Kliininen remissio ja vasteet (% potilaista)

	Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N = 74	Adalimumabi 80/40 mg N = 75	Adalimumabi 160/80 mg N = 76	Lumelääke N = 166	Adalimumabi 160/80 mg N = 159
Viikko 4					
Kliininen remissio	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Kliininen vaste (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Kaikki p-arvot on saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg adalimumabia, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haattatapahtumien 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-salpaajahoidoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 18. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

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

Taulukko 18 Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)

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

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

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

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksessa I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksissa II ja III seurattiin 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.

Crohnin tauti lapsilla

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

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

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 19).

Taulukko 19 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 20 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenevät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoiton lopettamisprosentit esitetään taulukossa 21.

Taulukko 20 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 21 Tutkimus lasten Crohnin taudista – Kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

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

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

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

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

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

Taulukossa 22 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

Taulukko 22 Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa (prosenttia potilaista)

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

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

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

^a Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

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

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

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

Sairaalahoitoon joutuminen

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabia (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 (perorallinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, minkä jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

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

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

Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 23). Kummassakin

tutkimuksessa adalimumabilla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen lumeryhmään verrattuna (ks. kuva 1).

Taulukko 23 Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II –tutkimuksissa

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

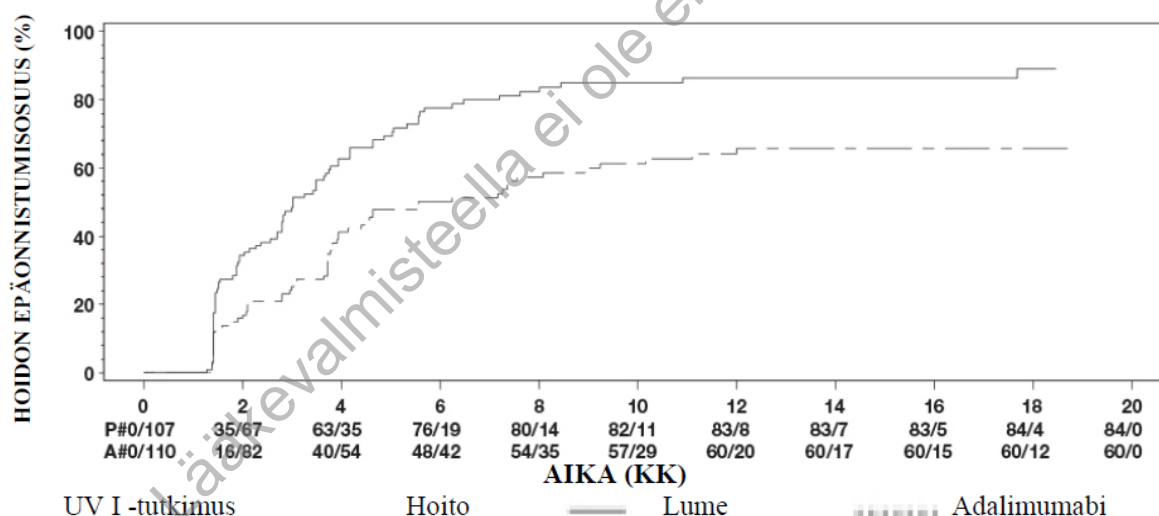
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalla.

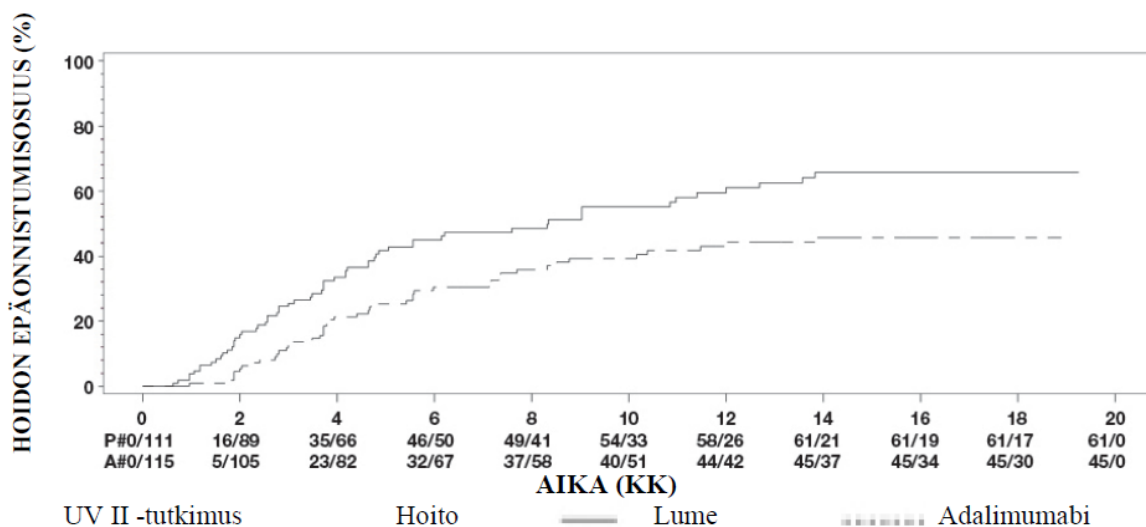
^a Adalimumabin ja lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

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

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

Adalimumabihoidon aikana voi kehittyä adalimumabin vasta-aineita. Adalimumabin vasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabin vasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

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

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

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

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

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

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg:n painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg:n painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko painosta riippuen) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko painosta riippuen). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin

keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) viikolla 4 oli $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

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

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

Kun uveiittia sairastaville potilaille 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 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminaatio

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Väkevä etikkahappo
Sakkarosi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä Solymbic ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan säilyttää enintään 25 °C:ssa 14 päivän ajan.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,4 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria. Esitäytetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen) (ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,8 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria. Esitäytetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen) (ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi, kaksi, neljä tai kuusi esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,8 ml injektionestettä potilaan käyttöön tarkoitetussa esitäytetyssä kynässä, jonka sisällä on esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Kynä on kertakäyttöinen, käytön jälkeen hävitettävä, kädessä pidettävä, mekaaninen injektioalaite. Esitäytetyn kynän neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen) (ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi, kaksi, neljä tai kuusi esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1163/001 – 1 kpl

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1163/002 – 1 kpl

EU/1/16/1163/003 – 2 kpl

EU/1/16/1163/004 – 4 kpl

EU/1/16/1163/005 – 6 kpl

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/16/1163/006 – 1 kpl

EU/1/16/1163/007 – 2 kpl

EU/1/16/1163/008 – 4 kpl

EU/1/16/1163/009 – 6 kpl

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA 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 VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Alankomaat

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irlanti

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Ennen kuin Solymbic tulee markkinoille kussakin jäsenmassa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, myös viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista ohjelman osatekijöistä yhdessä kunkin jäsenmaan toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Solymbic on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka voivat määrätä Solymbic-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat osat:

- Valmisteyhteenvedo
- Terveydenhuollon ammattilaisten opas
- Potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Asiaankuuluvat tiedot vakavia infektioita, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunistisia infektioita, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, myeliinikatosairauksia ja maligniteetteja koskevista turvallisuuskysymyksistä, jotka vaativat lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi (esim. tarpeen mukaan haittavaikutuksen vakavuus, vaikeusaste, esiintyvyys, ilmaantumisajankohta, korjautuvuus).

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Varoitus potilaan saamasta Solymbic-hoidosta terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat potilasta missä tahansa tilanteessa, myös ensiaputilanteissa
- Tieto siitä, että Solymbic-hoito saattaa lisätä mahdollista vakavien infektioiden, sepsiksen, tuberkuloosin ja opportunististen infektioiden, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, myeliinikatosairauksien ja maligniteettien riskiä
- Turvallisuusongelmaan viittaavat merkit tai oireet ja ohjeet siitä, milloin on otettava yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan
- Lääkkeen määränneen lääkärin yhteystiedot

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osat:

- Pakkausseloste

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SOLYMBIC 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.
1 esitäytetty ruisku.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää lateksia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Älä ravista.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1163/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SOLYMBIC 20 mg injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää lateksia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Älä ravista.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1163/002 1 kpl

EU/1/16/1163/003 2 kpl

EU/1/16/1163/004 4 kpl

EU/1/16/1163/005 6 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SOLYMBIC 40 mg injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SOLYMBIC 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 SureClick esitäytetty kynä.

2 SureClick esitäytettyä kynää.

4 SureClick esitäytettyä kynää.

6 SureClick esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää lateksia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Älä ravista.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1163/006 1 kpl

EU/1/16/1163/007 2 kpl

EU/1/16/1163/008 4 kpl

EU/1/16/1163/009 6 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SOLYMBIC 40 mg injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Solymbic 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Solymbic 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

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

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Solymbic-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Solymbic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solymbicia
3. Miten Solymbicia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Solymbicin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Solymbic on ja mihin sitä käytetään

Solymbic sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on selektiivinen immunosuppressantti.

Solymbic on tarkoitettu nivelreuman, entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen (6–17-vuotiaille lapsille), selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasin, psoriaasin, hidradenitis suppurativan, lasten psoriaasin (23–28 kg tai vähintään 47 kg painaville lapsille), Crohnin taudin (aikuisille ja lapsille), haavaisen paksusuolitulehduksen ja silmän takaosassa olevan ei-infektioperäisen uveitin hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin.

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia, kuten nivelreuma, entesiitteihin liittyvä niveltulehdus, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus tai ei-infektioperäinen silmän takaosan uveitti.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Solymbicia käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten

metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Solymbicia.

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

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

Solymbicia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Solymbicia voidaan antaa yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on tulehduksellinen sairaus.

Solymbicia käytetään 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Solymbicia entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Solymbicia käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalinen spondylaritritin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Solymbic-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Solymbicia käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Solymbic hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Solymbicia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Solymbicia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 23–28 kg tai vähintään 47 kg painavilla 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.

Solymbicia käytetään aikuisilla HS-taudin hoitoon. Solymbic voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Solymbicia käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Solymbicia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti silmän takaosassa

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Solymbicia käytetään aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa. Tämä tulehdus aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Solymbic toimii vähentäen tätä tulehdusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solymbicia

Älä käytä Solymbicia:

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Solymbicia.

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Solymbicin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Solymbicin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Solymbic saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin

liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Solymbicin väliaikaista keskeyttämistä.

- Ennen Solymbic-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Solymbicia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioosia tai blastomykoosia, esiintyy.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.
- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Solymbic saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.
- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Solymbic-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Solymbic-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.
- Ilmoita lääkärille käyttäväsi Solymbicia, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Solymbicin väliaikaista keskeyttämistä.
- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Solymbic-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.
- Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Solymbicin käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen Solymbic-hoidon aloittamista. Jos käytit Solymbicia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Solymbic-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Solymbicia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Solymbicia, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, 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 lääkäriin.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyyppejä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpätyyppi, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpätyyppi, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Solymbicia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Solymbic-hoidon lisäksi. Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu erällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Esitötetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, huolehdiathan ennen Solymbicin käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajantasalla.
- Älä käytä 20 mg:n tai 40 mg:n esitötettyä ruiskua, jos suositeltu annos on jokin muu kuin 20 mg tai 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Solymbic

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

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

Älä käytä Solymbicia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Solymbicin vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Solymbicin käyttöä raskauden aikana ei suositella. Solymbic-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Solymbic-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä. Jos tulet raskaaksi, tulee sinun ottaa yhteyttä lääkäriin.

Ei tiedetä erittykö Solymbic äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Solymbicin käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen. Jos käytit Solymbicia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon

ammattilaisille, että olet käyttänyt Solymbicia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätiedot ks. rokotteet).

Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Solymbic voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Solymbicin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Solymbic sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,8 ml:n annosta kohti eli käytännössä se ei sisällä natriumia.

3. Miten Solymbicia käytetään

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

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

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

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Solymbicin käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Solymbicia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Solymbicin lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikottain.

Lasten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Solymbic-valmisteiden suositusannos 6–17-vuotiailla entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavilla potilailla riippuu lapsen pituudesta ja painosta. Lapsen lääkäri kertoo oikean annoksen.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Solymbicin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Vasteestasi riippuen lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

Suosittelun Solymbic-annos 4–17-vuotiailla läiskäpsoriaasipotilailla riippuu lapsen painosta. Solymbicia voidaan käyttää vain 23–28 kg tai vähintään 47 kg painavien potilaiden hoitoon. Lapsen lääkäri kertoo oikean annoksen.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta samana päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injeksiota yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg:n injeksiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

Alle 40 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

Tavanomainen annostus on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n pistosta samana päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

Vähintään 40 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

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

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 40 mg:aan joka viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Solymbic-aloitusannos on 160 mg (annos voidaan annostella neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveitti

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Solymbicin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

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

Antotapa

Solymbic pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Jos käytät enemmän Solymbicia kuin sinun pitäisi

Jos pistät Solymbicia vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Solymbicia

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

Jos lopetat Solymbicin käytön

Päätöksestä lopettaa Solymbic tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

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

- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- 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

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

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- imukudossyöpä
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kahtena näkeminen
- 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 hättävähäikutukset (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
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)

- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä.

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

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

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

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

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset haittavaikutukset (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.

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

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- maksan vajaatoiminta.

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. Solymbicin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Solymbic-ruisku voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty ruisku on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Solymbic sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta tai 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Solymbic on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen 20 mg:n esitäytetty ruisku (keltainen männän varsi). Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 kertakäyttöistä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua (sininen männän varsi).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

Myyntiluvan haltija

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

Valmistaja

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanti

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

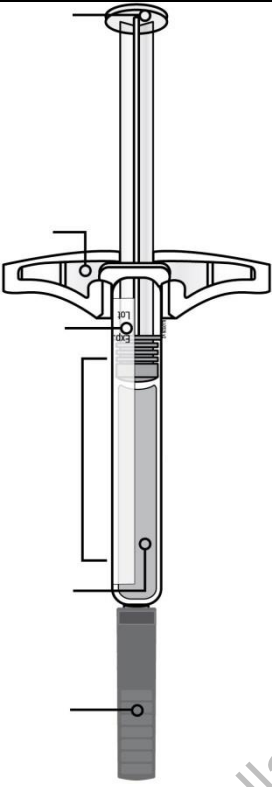
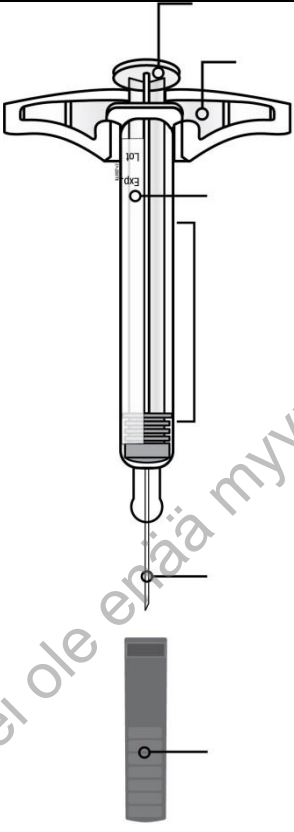
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Käyttöohjeet:
Kertakäyttöinen esitäytetty Solymbic-ruisku
Ihon alle

Esitäytetyn ruiskun osat	
Ennen käyttöä	Käytön jälkeen
Männän varsi  Sormituki Etiketti ja viimeinen käyttöpäivämäärä Ruiskun säiliö Lääke Neulansuojus paikoillaan	 Männän varsi käytön jälkeen Sormituki Etiketti ja viimeinen käyttöpäivämäärä Ruiskun säiliö käytön jälkeen Neula käytön jälkeen Neulansuojus pois paikoiltaan
Tärkeää: Neula on suojuksen sisällä	

Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Solymbic-ruiskua:

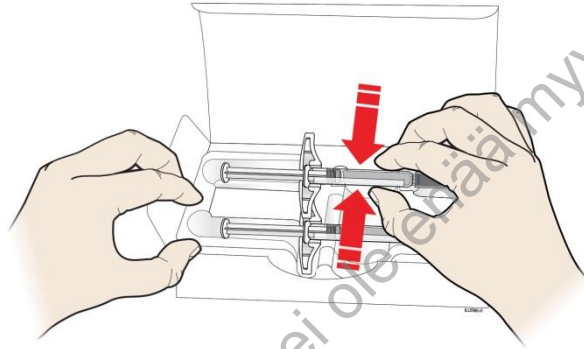
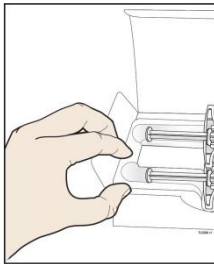
Esitäytetyn Solymbic-ruiskun käyttö

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ellet ole tai sinusta huolehtiva henkilö ei ole saanut siihen opetusta.
- **Älä** käytä esitäytettyä Solymbic-ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn Solymbic-ruiskun osa on voinut mennä rikki, vaikka ruisku näyttäisi ehjältä. Ota käyttöön uusi esitäytetty Solymbic-ruisku.
- Esitäytetyn Solymbic-ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista, joka sisältää lateksia. Kerro terveydenhoitohenkilökunnalle, jos olet allerginen lateksille.

Vaihe 1: Esivalmistelut

A. Ota pakkauksesta tarvittava määrä esitäytettyjä Solymbic-ruiskuja.

Ota kiinni ruiskun säiliöstä ja nosta ruisku pois kotelosta.



Pidä sormilla tai peukalolla kiinni kotelon reunasta, jotta se pysyy paikoillaan, kun nostat ruiskun pois.

Ota kiinni näin

Laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos pakkaukseen jäi vielä käyttämättömiä esitäytettyjä ruiskuja.

Jotta ruisku ei vahingoitu:

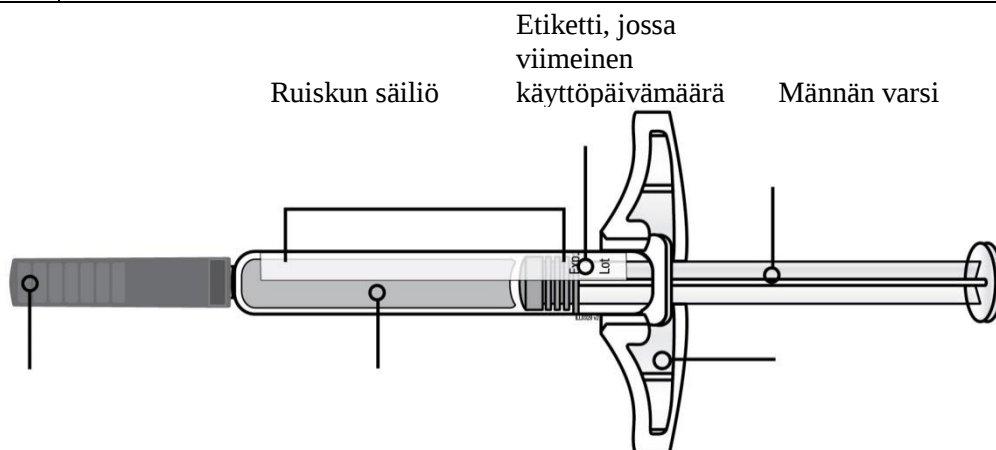
- **Älä** ota kiinni männän varresta.
- **Älä** ota kiinni neulansuojuksesta.
- **Älä** poista neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
- **Älä** irrota sormitukea. Se kuuluu ruiskuun.

Jotta pistos olisi miellyttävämpi, jätä ruisku huoneenlämpöön noin **15–30** minuutin ajaksi ennen lääkkeen pistämistä.

- **Älä** laita ruiskua takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** yritä lämmittää ruiskua millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- **Älä** jätä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ravista ruiskua.

Tärkeää: Pidä aina kiinni esitäytetyn ruiskun säiliöstä.

B. Tarkasta esitötetty Solymbic-ruisku.



Pidä aina kiinni ruiskun säiliöstä.

Tarkista, että ruiskussa oleva lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

- Älä käytä ruiskua, jos:
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.
 - jokin osa on murtunut tai rikki.
 - neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
 - etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

Kaikissa näissä tapauksissa on otettava käyttöön uusi ruisku.

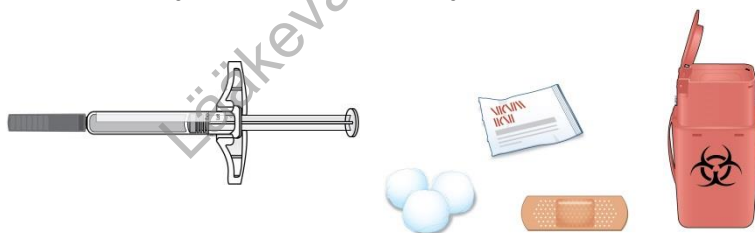
C. Ota esiin kaikki pistosta (pistoksia) varten tarvittavat välineet.

Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

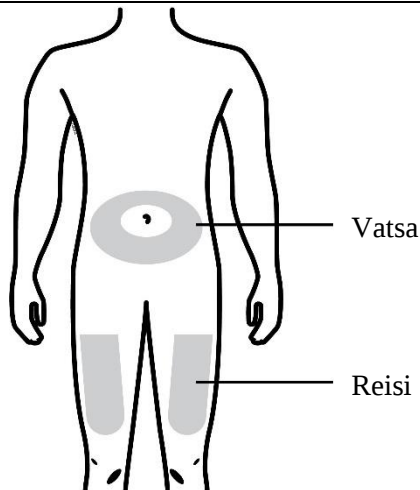
Aseta uusi esitötetty ruisku puhtaalle hyvin valaistulle työtasolle.

Lisäksi tarvitset seuraavat tarvikkeet, jotka eivät ole mukana pakkauksessa:

- Desinfiointipyyhkeitä
- Vanutuppo tai harsotaitos
- Laastari
- Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia



D. Valitse pistoskohta (pistoskohdat) ja puhdista se (ne).



Sopivat pistoskohdat:

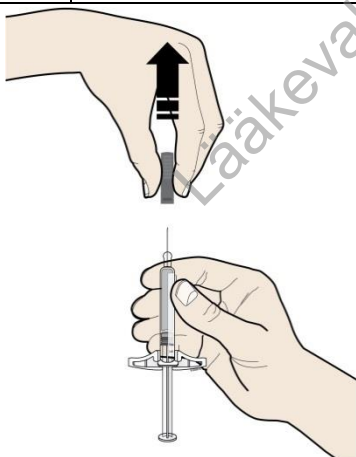
- Reisi
- Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.

- **Älä** koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä.
- Jos haluat pistää samalle ihoalueelle kuin edellisellä pistokerralla, varmista, että et pistä aivan samaan kohtaan.
 - **Älä** pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, älä pistä suoraan koholla olevaan, paksuun, punoittavaan tai hilseilevään läiskään tai ihomuutokseen.

Vaihe 2: Pistoksen valmistelu

E. Vedä neulansuojus pois suoraan ulospäin ja itsestäsi pois päin, kun olet valmis pistämään lääkkeen.

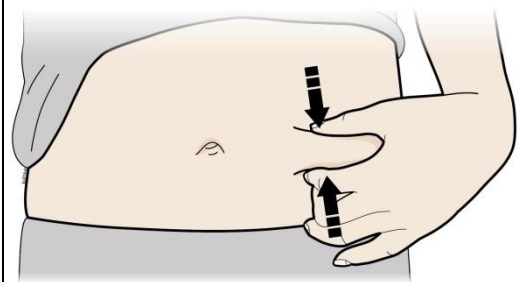


Neulan kärjessä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.

- **Älä** kierrä äläkä taivuta neulansuojusta.
- **Älä** pane neulansuojusta takaisin ruiskuun.
- **Älä** poista neulansuojusta ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

Tärkeää: Heitä neulansuojus terävien jätteiden keräysastiaan.

F. Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.

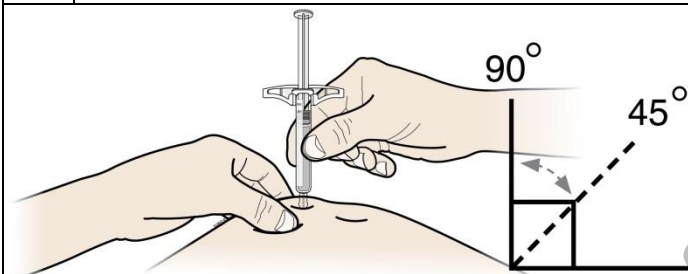


Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.

Tärkeää: Pidä ihopoimu puristettuna sormien väliin, kun pistät lääkkeen.

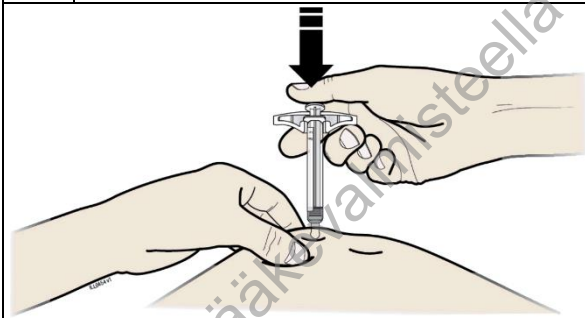
Vaihe 3: Lääkkeen pistäminen

G. Pidä pistoskohtaa sormien välissä. Kun neulansuojus on poistettu, työnnä neula ihon sisään 45–90 asteen kulmassa.

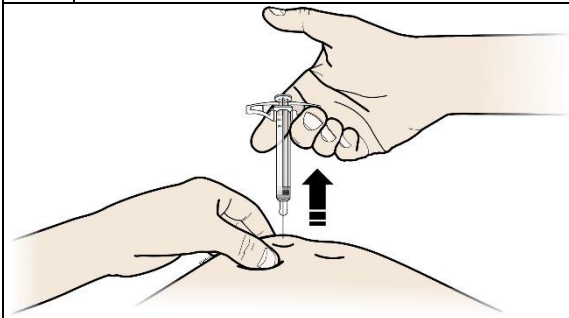


Älä paina sormillasi mäntää, kun työnnät neulaa ihon sisään.

H. Paina mäntä hitaasti ja tasaisesti aivan pohjaan asti, kunnes se ei enää liiku.



I. Irrota peukalo männästä ja vedä sitten varovasti neula pois ihon sisäلتä.



Vaihe 4: Kun lääke on pistetty

J. Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojus.



- **Älä** käytä käytettyä ruiskua uudelleen.
- **Älä** käytä käytettyyn ruiskuun jäänyttä lääkettä.
- Laita käytetty Solymbic-ruisku teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä ruiskua talousjätteiden mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan).
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.
- **Älä** kierrätä ruiskua tai keräysastiaa äläkä heitä niitä talousjätteeseen.

Tärkeää: Pidä aina terävien jätteiden keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

K. Tarkasta pistoskohta.

Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Solymbic 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

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

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Solymbic-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä Potilaskortti mukana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Solymbic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solymbicia
3. Miten Solymbicia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Solymbicin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Solymbic on ja mihin sitä käytetään

Solymbic sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä adalimumabi. Se on selektiivinen immunosuppressantti.

Solymbic on tarkoitettu nivelreuman, entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen (6–17-vuotiaille lapsille), selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasin, psoriaasin, hidradenitis suppurativan, lasten psoriaasin (23–28 kg tai vähintään 47 kg painaville lapsille), Crohnin taudin (aikuisille ja lapsille), haavaisen paksusuolitulehduksen ja silmän takaosassa olevan ei-infektioperäisen uveitin hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin.

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia, kuten nivelreuma, entesiitteihin liittyvä niveltulehdus, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus tai ei-infektioperäinen silmän takaosan uveiitti.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Solymbicia käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten

metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Solymbicia.

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

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

Solymbicia käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Solymbicia voidaan antaa yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus on tulehduksellinen sairaus.

Solymbicia käytetään 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Solymbicia entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Solymbicia käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalinen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Solymbic-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Solymbicia käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Solymbic hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Solymbicia käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Solymbicia käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 23–28 kg tai vähintään 47 kg painavilla 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 pakarissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Solymbicia käytetään aikuisilla HS-taudin hoitoon. Solymbic voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Solymbicia käytetään aikuisilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Solymbicia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti silmän takaosassa

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Solymbicia käytetään aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa. Tämä tulehdus aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Solymbic toimii vähentäen tätä tulehdusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solymbicia

Älä käytä Solymbicia:

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Solymbicia.

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Solymbicin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säarihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Solymbicin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Solymbic saattaa lisätä infektiota eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienien, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin

liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Solymbicin väliaikaista keskeyttämistä.

- Ennen Solymbic-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Solymbicia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioosia tai blastomykoosia, esiintyy.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.
- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Solymbic saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.
- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Solymbic-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Solymbic-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.
- Ilmoita lääkärille käyttäväsi Solymbicia, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Solymbicin väliaikaista keskeyttämistä.
- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Solymbic-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.
- Tietyt rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Solymbicin käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuosituksen mukaiset rokotukset ennen Solymbic-hoidon aloittamista. Jos käytit Solymbicia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Solymbic-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Solymbicia raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Solymbicia, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, 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 lääkäriin.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpätyyppi, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpätyyppi, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski. Jos käytät Solymbicia, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Solymbic-hoidon lisäksi. Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu erällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Esitötetyn kynän neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero potilastietoihi. Voit itsekin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, huolehdiathan ennen Solymbicin käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajantasalla.
- Älä käytä 40 mg:n esitötettyä kynää, jos suositeltu annos on jokin muu kuin 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Solymbic

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

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

Älä käytä Solymbicia anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Solymbicin vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Solymbicin käyttöä raskauden aikana ei suositella. Solymbic-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Solymbic-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä. Jos tulet raskaaksi, tulee sinun ottaa yhteyttä lääkäriin.

Ei tiedetä erittykö Solymbic äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Solymbicin käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen. Jos käytit Solymbicia raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon

ammattilaisille, että olet käyttänyt Solymbicia raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätiedot ks. rokotteet).

Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Solymbic voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Solymbicin ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Solymbic sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,8 ml:n annosta kohti eli käytännössä se ei sisällä natriumia.

3. Miten Solymbicia käytetään

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

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

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

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Solymbicin käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Solymbicia voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Solymbicin lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikottain.

Lasten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Solymbic-valmisteiden suositusannos 6–17-vuotiailla entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavilla potilailla riippuu lapsen pituudesta ja painosta. Lapsen lääkäri kertoo oikean annoksen.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Solymbicin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Vasteestasi riippuen lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

Suositteltu Solymbic-annos 4–17-vuotiailla läiskäpsoriaasipotilailla riippuu lapsen painosta. Solymbicia voidaan käyttää vain 23–28 kg tai vähintään 47 kg painavien potilaiden hoitoon. Lapsen lääkäri kertoo oikean annoksen.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta samana päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injeksiota yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg:n injeksiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

Alle 40 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

Tavanomainen annostus on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n pistosta samana päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

Älä käytä 40 mg:n esitetyttyä kynää 20 mg:n annoksen antamiseen Crohnin tautia sairastaville alle 40 kg painaville lapsille tai nuorille. Näissä tapauksissa 20 mg:n annoksen antamiseen voidaan käyttää 20 mg:n esitetyttyä *ruiskua*.

Vähintään 40 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

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

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 40 mg:aan joka viikko.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Solymbic-aloitusannos on 160 mg (annos voidaan annostella neljänä 40 mg:n injektiona yhden vuorokauden aikana tai kahtena 40 mg:n injektiona vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen.

Aikuisten ei-infektioperäinen uveitti

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Solymbicin käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

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

Antotapa

Solymbic pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Jos käytät enemmän Solymbicia kuin sinun pitäisi

Jos pistät Solymbicia vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Solymbicia

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

Jos lopetat Solymbicin käytön

Päätöksestä lopettaa Solymbic tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

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

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

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

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

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

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntehäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- 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
- verihiihtämäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- imukudossyöpä
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kahtena näkeminen
- 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 selkäkkipua
- 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 häiritsevät vaikutukset (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
- hepatiitti
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (jonka varhaisoireita ovat huonovointisuus, kuume, päänsärky ja ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä.

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

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

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

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

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset haittavaikutukset (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.

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

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- maksan vajaatoiminta.

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. Solymbicin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Solymbic-kynä voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty kynä on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Solymbic sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Solymbic on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 kertakäyttöistä SureClick esitäytettyä kynää.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

Myyntiluvan haltija

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

Valmistaja

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanti

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Käyttöohjeet:
Kertakäyttöinen Solymbic SureClick esitäytetty kynä
Ihon alle

Kynän osat	
Ennen käyttöä	Käytön jälkeen
Sininen pistospainike Viimeinen käyttöpäivämäärä  Ikkuna Lääke Keltainen suojakorkki paikoillaan	Viimeinen käyttöpäivämäärä  Keltainen ikkuna (pisto on onnistunut) Keltainen turvasuojus Keltainen suojakorkki pois paikoiltaan
Tärkeää: Neula on suojuksen sisällä	

Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Solymbic-kynää:

Esitäytetyn Solymbic-kynän käyttö

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ellet ole tai sinusta huolehtiva henkilö ei ole saanut siihen opetusta.
- **Älä** käytä esitäytettyä Solymbic-kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn Solymbic-kynän osa on voinut mennä rikki, vaikka kynä näyttäisi ehjältä. Ota käyttöön uusi esitäytetty Solymbic-kynä.
- Esitäytetyn Solymbic-kynän neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista, joka sisältää lateksia. Kerro terveydenhoitohenkilökunnalle, jos olet allerginen lateksille.

Vaihe 1: Esivalmistelut

A. Ota yksi esitäytetty Solymbic-kynä pakkauksesta.

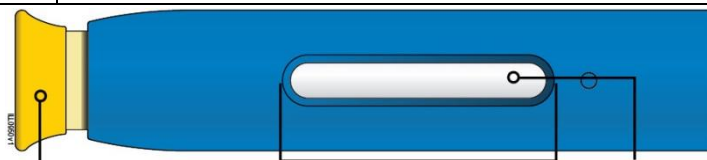
Nosta esitäytetty kynä varovasti suoraan ulos laatikosta.

Laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos pakkaukseen jäi vielä käyttämättömiä esitäytettyjä kyniä.

Jotta pistos olisi miellyttävämpi, jätä esitäytetty kynä huoneenlämpöön **15–30** minuutin ajaksi ennen lääkkeen pistämistä.

- **Älä** laita esitäytettyä kynää takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** yritä lämmittää esitäytettyä kynää millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- **Älä** ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** poista vielä esitäytetyn kynän keltaista suojakorkkia.

B. Tarkasta esitäytetty Solymbic-kynä.



Keltainen
suojakorkki
paikoillaan

Ikkuna

Lääke

Tarkista, että ikkunasta näkyvä lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos:
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.
 - jokin osa on murtunut tai rikki.
 - esitäytetty kynä on pudonnut kovalle pinnalle.
 - keltainen suojakorkki puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
 - etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

Kaikissa näissä tapauksissa on otettava käyttöön uusi esitäytetty kynä.

C. Ota esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet.

Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

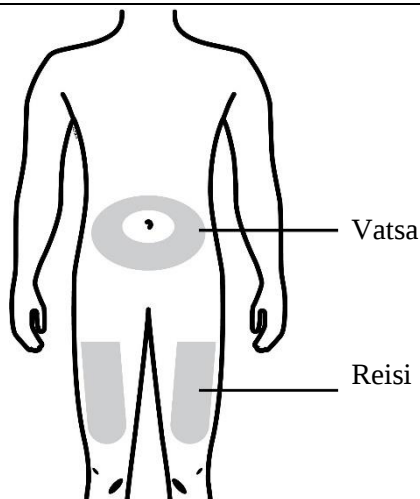
Aseta uusi esitäytetty kynä puhtaalle hyvin valaistulle työtasolle.

Lisäksi tarvitset seuraavat tarvikkeet, jotka eivät ole mukana pakkauksessa:

- Desinfointipyyhkeitä
- Vanutuppo tai harsotaitos
- Laastari
- Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia



D. Valitse pistoskohta ja puhdista se.



Sopivat pistoskohdat:

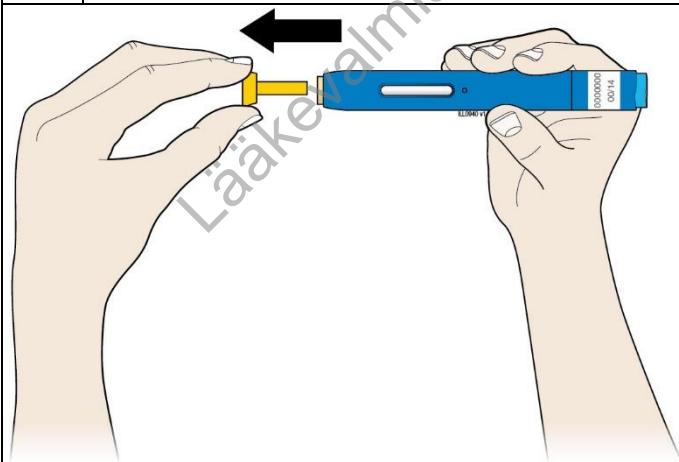
- Reisi
- Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.

- **Älä** koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä.
- Jos haluat pistää samalle ihoalueelle kuin edellisellä pistokerralla, varmista, että et pistä aivan samaan kohtaan.
 - **Älä** pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, älä pistä suoraan koholla olevaan, paksuun, punoittavaan tai hilseilevään läiskään tai ihomuutokseen.

Vaihe 2: Pistoksen valmistelu

E. Kun olet valmis pistämään lääkkeen, poista keltainen suojakorkki vetämällä suoraan ulospäin.

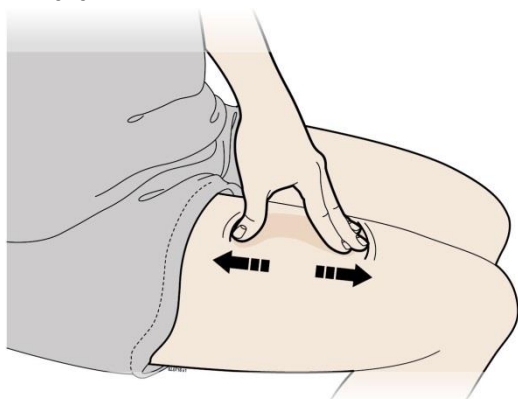


Neulan kärjessä tai keltaisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa nestettä. Tämä on normaalia.

- **Älä** kierrä äläkä taivuta keltaista suojakorkkia.
- **Älä** pane keltaista suojakorkkia takaisin paikoilleen esitätettyyn kynään.
- **Älä** poista esitätetyn kynän keltaista suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

F. Venytä tai purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.

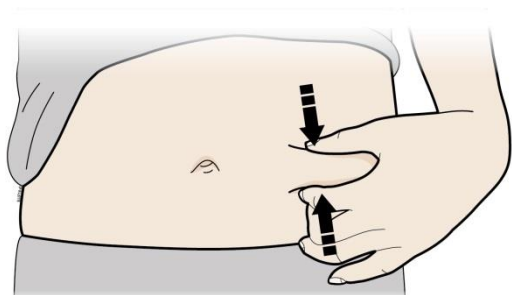
Venytysmenetelmä



Venytä iho tiukaksi liu'uttamalla peukaloa ja sormia vastakkaisiin suuntiin niin, että väliin jää noin 5 senttimetriä leveä ihoalue.

TAI

Puristusmenetelmä

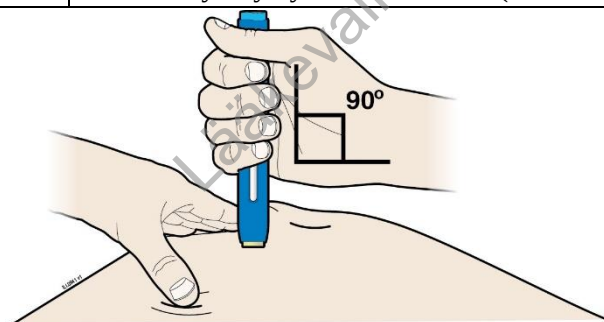


Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.

Tärkeää: Pidä iho venytettynä tai puristettuna sormien väliin, kun pistät lääkkeen.

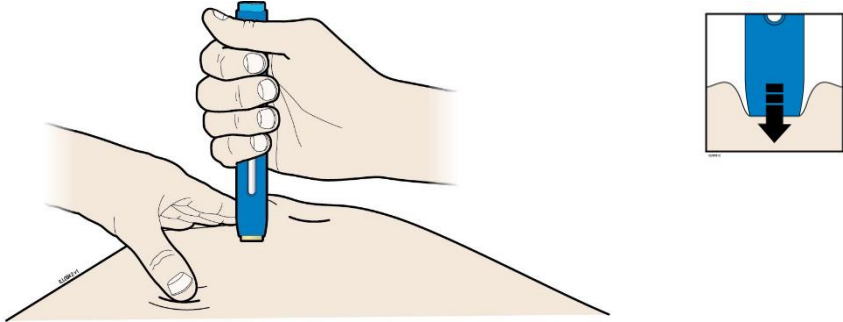
Vaihe 3: Lääkkeen pistäminen

G. Pidä iho venytettynä tai puristettuna sormien väliin. Kun keltainen suojakorkki on poistettu, **asetä** esitäytetty kynä kohtisuoraan (90 asteen kulmassa) ihoa vasten.



Tärkeää: Älä koske siniseen pistospainikkeeseen vielä.

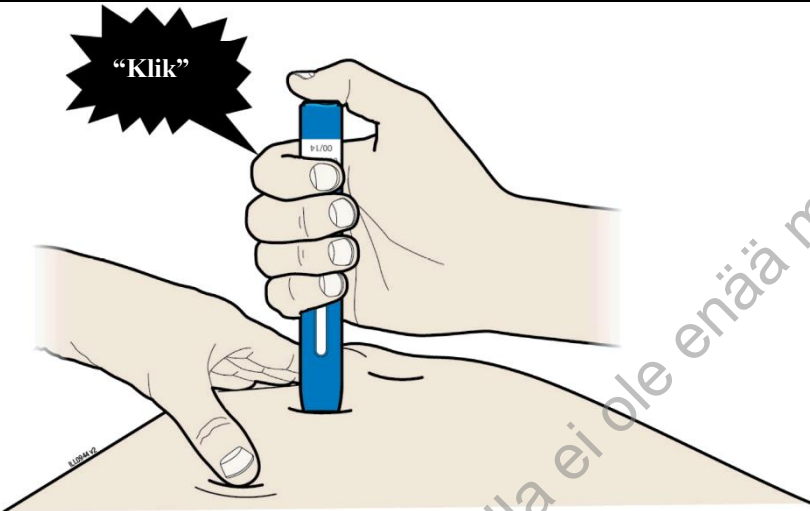
H.	Paina esitäytetty kynä tiukasti ihoa vasten, kunnes se ei enää liiku.
-----------	--



Paina alaspäin

Tärkeää: Paina kynää alaspäin niin pitkälle kuin se menee, mutta älä koske siniseen pistospainikkeeseen ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

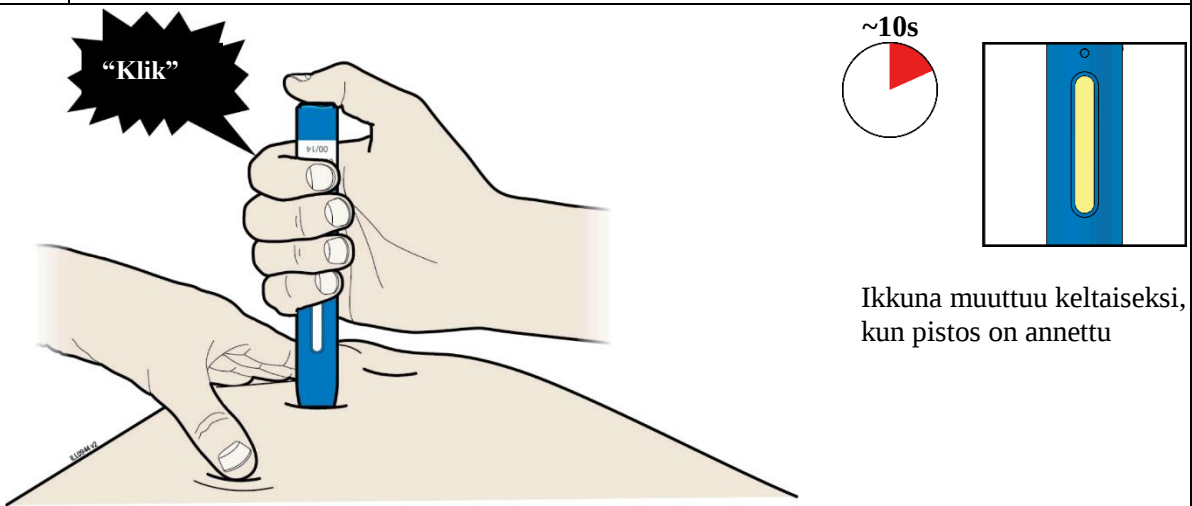
I.	Kun olet valmis pistämään, paina sinistä pistospainiketta.
-----------	---



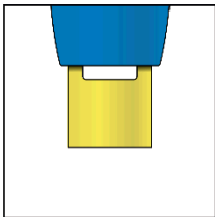
"Klik"

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

J. Pidä kynä **painettuna** ihoa vasten. Pistos voi kestää noin 10 sekuntia.



Ikkuna muuttuu keltaiseksi, kun pistos on annettu



Huom: Kun nostat esitäytetyn kynän irti ihosta, turvasuojus peittää neulan automaattisesti.

Tärkeää: Ellei ikkuna ole muuttunut keltaiseksi, kun esitäytetty kynä on nostettu irti ihosta, tai jos näyttää siltä, että kynästä tulee vielä lääkettä, et ole saanut täyttä lääkeannosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin.

Vaihe 4: Kun lääke on pistetty

K. Hävitä käytetty esitäytetty kynä ja keltainen suojakorkki.



- Laita käytetty esitäytetty kynä teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan).
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
- **Älä** kierrätä esitäytettyä kynää tai terävien jätteiden keräysastiaa äläkä hävitä niitä talousjätteen mukana.

Tärkeää: Pidä aina terävien jätteiden keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

L.	Tarkasta pistoskohta.
Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. Älä hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.	

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa