

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 19,1 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalea ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Hulio on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon yhdessä metotreksaatin kanssa 2 vuoden iästä alkaen, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Hulio-valmistetta voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Hulio on tarkoitettu aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Hulio on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon lapsille ja nuorille 4 vuoden iästä alkaen, kun paikallishoidolla ja valohoidolla ei ole saatu riittävää vastetta, tai ne eivät sovellu.

Crohnin tauti lapsilla

Hulio on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

Pediatriinen uveitti

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hulio-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Hulio-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Hulio-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan muistutuskortti.

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

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

Annostus

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1. Hulio-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
10 kg – < 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

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

Hulio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Hulio-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg – < 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

Hulio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääke­muotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3. Hulio-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

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

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

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatri­sisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Hulio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääke­muotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Hulo-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

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

Hulo-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Uveiitti lapsilla

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

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitin hoidosta Hulo-valmisteella ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Taulukko 5. Hulo-annos uveittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Annos
< 30 kg	20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa

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

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

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

Hulo-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

Hulio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja lääkemuotoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös adalimumabihoitoa, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen adalimumabihoitoa.

aloittamista. Jos potilas osoittautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Hulo-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 Hulo-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

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

Allergiset reaktiot

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

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoille tulon 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 adalimumabin yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Hulio-valmisteella (ks. kohta 4.8).

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

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

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikkea 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-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

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

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia), on ilmoitettu adalimumabihoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy adalimumabihoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Hulio-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 siirtymisistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

Hulo-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen adalimumabihoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Hulo-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Hulo-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 infektioita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista myös anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Adalimumabin ja muiden biologisten 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, adalimumabia saavan potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien, adalimumabia saavien potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

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

Äläkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Katso rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Adalimumabin ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Adalimumabin ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulo-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Hulo-annoksen jälkeen.

Raskaus

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

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhte 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhte 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhte (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adalimumabilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Adalimumabin ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikentymistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

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

Adalimumabihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten adalimumabi, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää. Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomia).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 6 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiin tulleet 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 6: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmooosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko- kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinoma (ihon neuroendokriininen karsinoma) ¹⁾ , Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeninen 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
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (mm. hypestesia), migreeni, hermojuuren kompressio
	Melko harvinaiset	Aivohalvaus ¹⁾ , vapina, neuropatia
	Harvinaiset	MS-tauti, myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain-Barrén -oireyhtymä) ¹⁾

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän turvotus
	Melko harvinaiset	Kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kiertohuimaus
	Melko harvinaiset	Kuurous, tinnitus
Sydän*	Yleiset	Takykardia
	Melko harvinaiset	Sydänkohtaus ¹⁾ , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinaiset	Sydämenpysähdys
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, kuumat aallot, hematooma
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoahaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio ¹⁾
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi ¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, ruokatorven reflukstitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama ¹⁾
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	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. eksfoliatiiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia, kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ , likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-fosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä ¹⁾
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)
	Yleiset	Rintakipu, turvotus, kuume ¹⁾
	Melko harvinaiset	Inflammaatio
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu ²⁾
Vammat ja myrkytykset	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Uveiitti

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

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

Infektiot

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77 pediatriisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Lasten uveiittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 60 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

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

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

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilas-hoitovuotta 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 potilas-hoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

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

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla adalimumabia ja 8,1 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa

vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä adalimumabia saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittia eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

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

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

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

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

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

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

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

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset nivelreumapotilaat

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilaille ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana.. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

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

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V (potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	MTX n = 257	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–Whitneyn U-testillä.

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

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

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

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

Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa adalimumabia saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Adalimumabi/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkittävästi vähemmän röntgentutkimuksella osoitettua etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 9).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

Taulukko 9: Radiologiset keskiarvomutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

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

^a metotreksaatti

^b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä.

^c perustuu ranking analyysiin

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

Taulukko 10: Radiologiset keskiarvomutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

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

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

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

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

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessakeskimääräinen 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-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset adalimumabin kaikkien

annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III ja IV).

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

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p < 0,001$) adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän adalimumabihoitoon 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.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen \geq PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % 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 (%)
≥ 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 (%)
≥ 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 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan 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 iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saavuttanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitojakson aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”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 annoksia joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkäriin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 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
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/melkein puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI- pistemäärässä (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0.001, adalimumabi vs. lumelääke					

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

Crohnin tauti aikuisilla

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). Aminosalisylaatti,

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 infliksimabihoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg adalimumabia viikolla 0 ja 80 mg adalimumabia viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

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

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

Taulukko 14: Kliininen remissio ja vasteet (% potilaista)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg adalimumabia, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 15. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoitoista riippumatta.

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

Taulukko 15: Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)

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

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

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

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti aikuisilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti, pois lukien pelkkää anteriorista uveittia sairastavat. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai adalimumabia (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

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

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

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

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

Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pientyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 16). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

Taulukko 16: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

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

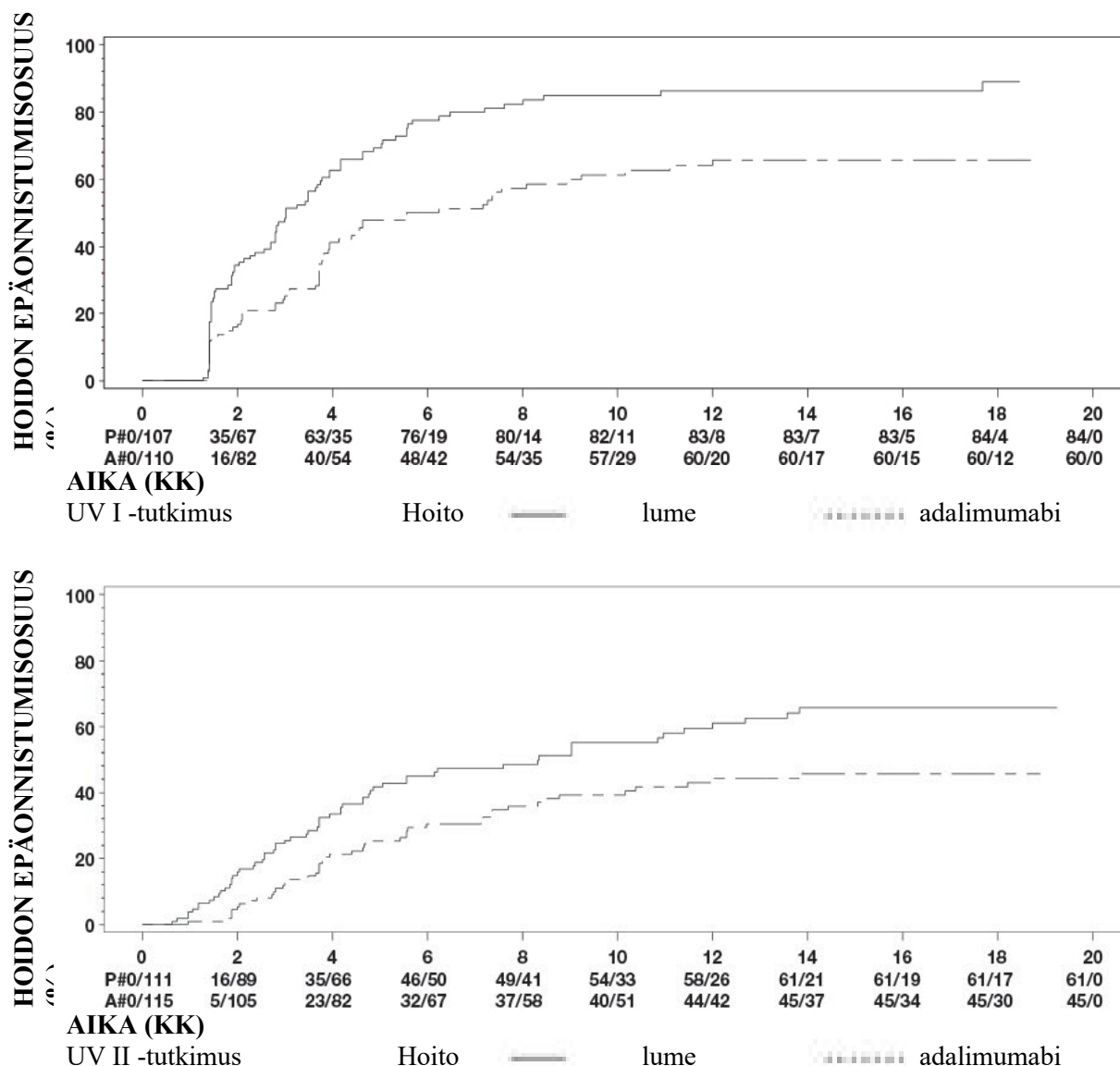
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

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

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

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

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



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

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

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

yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden tutkittavien määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, vasta-aineiden esiintyvyyksien vertailu muita valmisteita koskevien vasta-aineiden esiintyvyyksiin ei ole tarkoituksenmukaista.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen adalimumabin antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai prednisonia ($\leq 0,2$ mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m² adalimumabia (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 17.

Taulukko 17: Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

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

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

Taulukko 18: Idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksen Pediatric ACR 30 -vasteprosentit

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos tutkimushenkilö saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), Pediatric ACR 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2– < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat adalimumabia kerta-annoksen 24 mg/m² kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteosuus oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Pediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Pediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatria potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m² kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 -vaste ja Pediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Potilaat saivat adalimumabia 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabia 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

Taulukko 19: Tehotulokset pediatria 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 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoitona 0,8 mg/kg

adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkovaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

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

Crohnin tauti lapsilla

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

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 20).

Taulukko 20: 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 vaste prosentit esitetään taulukossa 21 (Kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenevät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoitoon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 22.

Taulukko 21: 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 22: Tutkimus lasten Crohnin taudista – kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio

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

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Uveiitti lapsilla

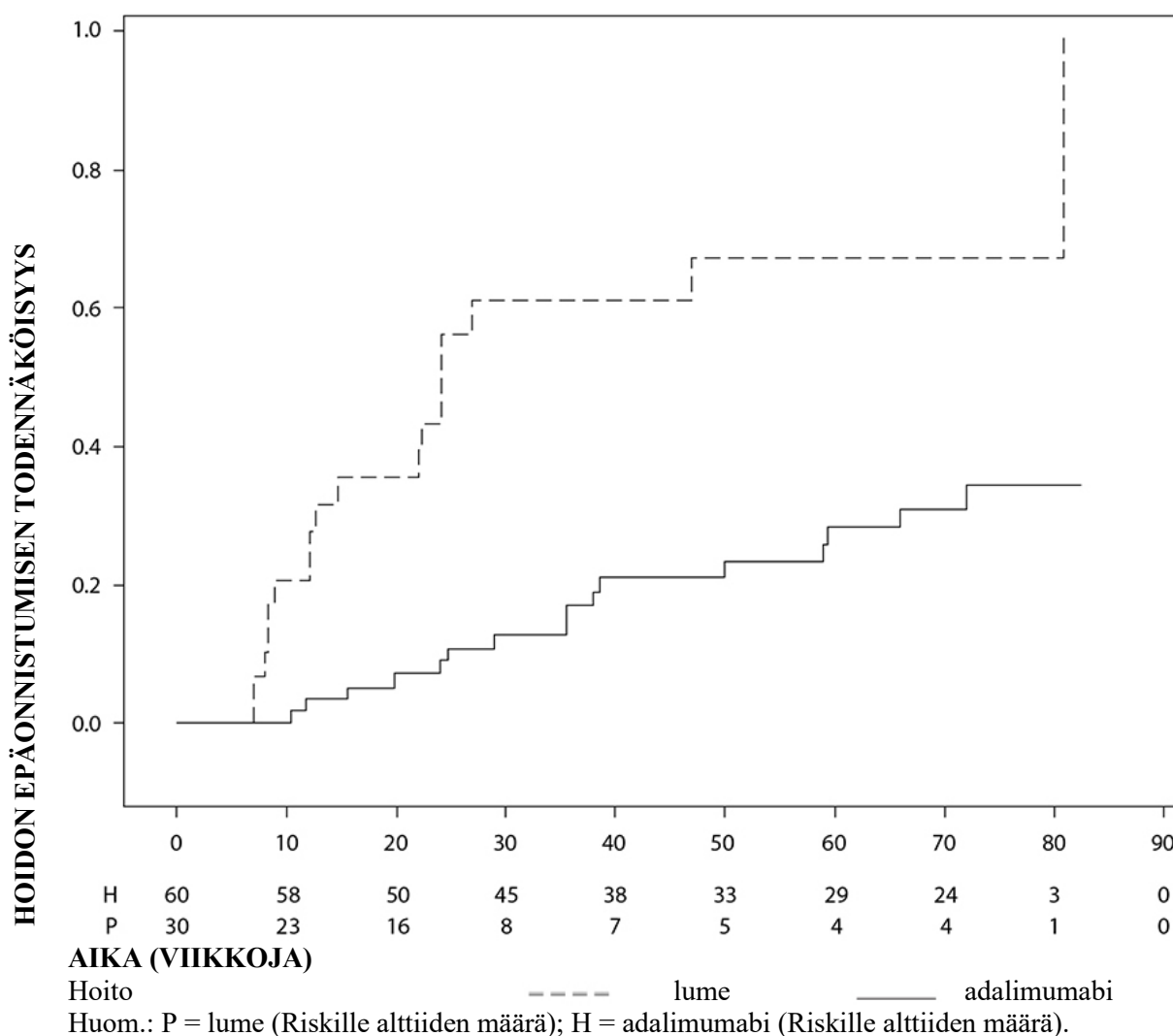
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään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

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

Kliininen vaste

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

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



5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2– < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m², adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

Kun 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 $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (variaatiokerroin 79 %).

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (\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 adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) oli viikolla 52 joko $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg joka viikko) tai $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg joka viikko).

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

Altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla

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

Adalimumabi pitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % luottamusväli 0,4-47,6 [PASI 75] ja 1,9-10,5 [PGA]).

Aikuiset

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

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

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

Kun 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.

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

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

Eliminaatio

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mononatriumglutamaatti
Sorbitoli (E420)
Metioniini
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

Yksittäinen esitötetty Hulio-ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25°C:ssa enintään 8 viikon ajan. Esitötetty ruisku tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 8 viikon aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Hulio 20 mg injektioneste, liuos esitötetyssä kertakäyttöruiskussa, jossa on automaattinen neulansuojus. Muovisessa (syklo-olefiinipolymeeri) ruiskussa on tulppa (klorobutyylilikumi), neula (ruostumaton teräs) ja neulansuojus (butyyli/dieeni-sekotteinen polymeeri ja polypropeeni).

Pakkaukset:

- 1 esitötetty ruisku
- 2 esitötettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03 elokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 38,2 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalea ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Hulio yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Hulio-valmistetta voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Uveiitti lapsilla

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hulio-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Hulio-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Hulio-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan muistutuskortti.

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

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

Annostus

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1: Hulio-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
10 kg < 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2: Hulio-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg–< 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

Adalimumabia ei ole tutkittu entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla alle 6-vuotiailla potilailla. Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3: Hulio-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

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

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

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

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

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia adalimumabilla.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4: Hulio-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5: Hulo-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

Huloa voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Uveitti lapsilla

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

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitin hoidosta Hulo-valmisteella ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Taulukko 6: Hulo-annos uveittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Annos
< 30 kg	20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa

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

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

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

Hulo-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

Saatavilla on myös 40 mg injektiokynä ja 40 mg esitäytetty ruisku, joilla voidaan antaa täysi 40 mg:n annos.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Hulo-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) Hulo-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös adalimumabihoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen adalimumabihoidon

aloittamista. Jos potilas osoittautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti adalimumabihoitoa, 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 Hulo-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

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

Allergiset reaktiot

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

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

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

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

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

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

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

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa, mukaan lukien aplastista anemiaa, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombosytopenia, leukopenia), on ilmoitettu adalimumabihoiton yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Hulio-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Adalimumabihoiton 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 siirtymisistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajan antaminen

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

Adalimumabin ja muiden biologisten 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 Hulio-potilaan infektiota on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien adalimumabia saavien potilaiden hoidosta ovat rajalliset

Ohutsuolitukos

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

Ääkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Katso rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Hulion ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Hulion ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulio-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Hulio-annoksen jälkeen.

Raskaus

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

Prospektiivisessa kohorttiteksterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhte 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhte 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhte (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adalimumabilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hulion ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikentymistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot*	Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieninfektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti ¹⁾
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhkokasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Leukemia ¹⁾
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma ¹⁾ , merkelinsolukarsinoma (ihon neuroendokriininen karsinoma) ¹⁾ , Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi ¹⁾ , vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia ¹⁾
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (myös hypestesia), migreeni, hermojuuren kompressio
	Melko harvinaiset	Aivohalvaus ¹⁾ , vapina, neuropatia
	Harvinaiset	MS-tauti, myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain-Barrén -oireyhtymä) ¹⁾
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt,

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän turvotus
	Melko harvinaiset	Kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kiertohuimaus
	Melko harvinaiset	Kuurous, tinnitus
Sydän*	Yleiset	Takykardia
	Melko harvinaiset	Sydänkohtaus ¹⁾ , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Harvinaiset	Sydämenpysähdys
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, kuumat aallot, hematoomat
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia ¹⁾ , interstitiaalinen 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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonnut bilirubiiniarvot
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen ¹⁾ , autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä ¹⁾
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt
	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Yleiset	Rintakipu, turvotus, kuume ¹⁾
	Melko harvinaiset	Inflammaatio
Tutkimukset*	Yleiset	Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot
	Tuntematon	Painonnousu ²⁾
Vammat, myrkytykset ja proseduraaliset komplikaatiot	Yleiset	Hidas paraneminen

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiitti

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

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

Infektiot

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

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

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77 pediatriisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 60 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

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

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

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

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

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset nivelreumapotilaat

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

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoidoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden

oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

**p < 0,01, adalimumabi vs plasebo

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

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

saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen. 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen. 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoidoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 9).

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

Vaste	MTX n=257	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. 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/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti ($p < 0,001$) tai pelkkä adalimumabi ($p < 0,001$) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä ($p=0,447$). 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109 (63,7 %) raportoitiin olevan remissiassa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

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

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyi 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207:sta potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

Taulukko 10: Radiologiset keskiarvomutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

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

^a metotreksaatti

^b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä.

^c perustuu ranking analyysiin

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

Taulukko 11: Radiologiset keskiarvomutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V

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

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

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

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

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi

potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, $p < 0,001$) tai pelkkää adalimumabia (50,7 %, $p < 0,002$ ja 44,5 %, $p < 0,001$).

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa 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-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset adalimumabin kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosuuden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III, IV).

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

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p < 0,001$) adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän adalimumabihoitoon 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.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen \geq PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "keskivaikea" (53 % 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 12 ja 13).

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

	Lumehoito N=398 n (%)	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N=814 n (%)
\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 13: Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) Tehotulokset 16 viikon kohdalla

	Lumehoito N=53 n (%)	Metotreksaatti N=110 n (%)	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N=108 n (%)
\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 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan 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 iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saavuttanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) 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 annoksia joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index)-, PGA-F (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis)- ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 14). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriaisteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti ≥ 10 % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti < 10 % ja ≥ 5 % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoidosta.

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

Päätetapahtuma	Viikko 16 lumekontrolloitu		Viikko 26 lumekontrolloitu		Viikko 52 avoin jakso
	lumelääke N=108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N=109	lumelääke N=108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N=109	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N=80

≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F puhdas/melkein puhdas ja ≥ 2 asteen paraneminen (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentuaalinen muutos sormenkynsien kokonais-NAPSI-pistemäärässä (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, adalimumabi vs. lumelääke					

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

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

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

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

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

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

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesiodien 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 merkitsevästi 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	Adalimumabi 40 mg kerran viikossa	Lumehoito	Adalimumabi 40 mg 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 adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

	Lumehoito (hoidon keskeyttäminen) N=73	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko N=70	Adalimumabi 40 mg kerran viikossa N=70
Viikko 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Viikko 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

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

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

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään,

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

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

Crohnin tauti aikuisilla

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). Aminosalisyylit, 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 infliksimabihoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg adalimumabia viikolla 0 ja 80 mg adalimumabia viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, 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 osuukien parivertailuista

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg adalimumabia, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 18. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

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

Taulukko 18: Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)

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

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

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

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti aikuisilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektiivinen

intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti, pois lukien pelkkää anteriorista uveittia sairastavat. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai adalimumabia (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

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

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

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

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

Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 19). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

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

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

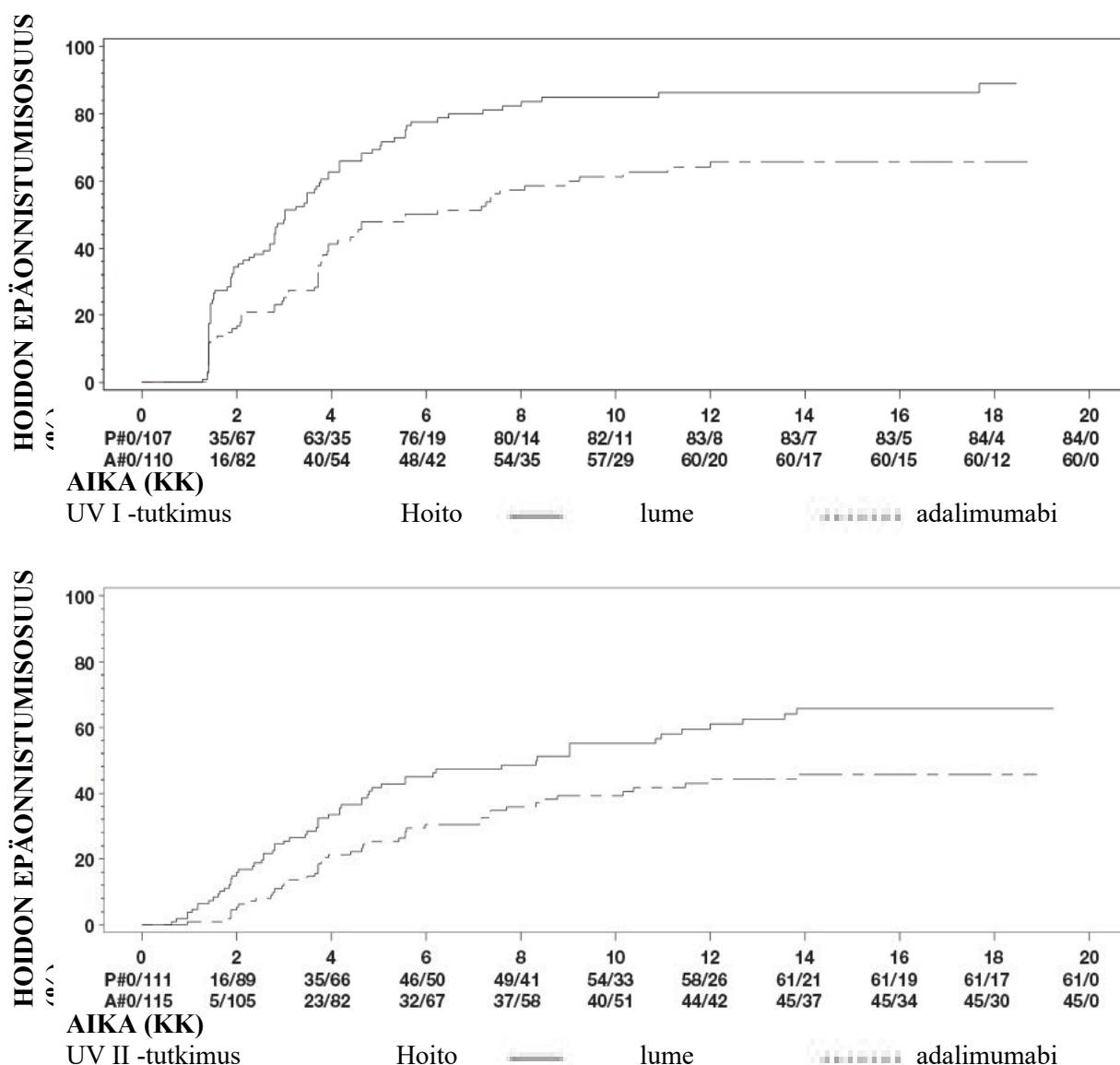
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

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

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

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

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



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

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

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

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

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineita voi kehittyä adalimumabihoidon aikana.

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen adalimumabin antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai prednisonia ($\leq 0,2$ mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m² adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 20.

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

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

Potilaat, joilla saavutettiin Pediatric ACR 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai

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

Taulukko 21: Idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksen Pediatric ACR 30 -vasteprocentit

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

^a Ped ACR 30/50/70 -vasteprocentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos tutkimushenkilö saavutti vasteen viikolla 16 (n=144), Pediatric ACR 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprocentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA II

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2–< 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat adalimumabia kerta-annoksen 24 mg/m² kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprocentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Pediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n=27 yhteensä 30 potilaasta), Pediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan

avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatria potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m² kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 -vaste ja Pediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Potilaat saivat adalimumabia 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabi 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

Taulukko 22: Tehotulokset pediatria 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 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoidona 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkuvaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä

(15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen, että taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis-että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

Crohnin tauti lapsilla

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

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 23).

Taulukko 23: Ylläpitohoito

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

Tehotulokset

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

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

Taulukko 24: Tutkimus lasten Crohnin taudista, Kliininen PCDAI-remissio ja vaste

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

*Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatria potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopiolla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävä vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoido oli

epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

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

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

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

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

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 26.

Taulukko 26: Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b, c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2		
^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2		
^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2		
Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6		
Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa		

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

Taulukko 27: Tehotulokset viikolla 52

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

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

Taulukko 28: Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi ^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi ^{b,c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Viikko 52	
	Adalimumabi ^d enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi ^e enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^d Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko ^e Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6 Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta		

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

Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III -pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

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

Uveiitti lapsilla

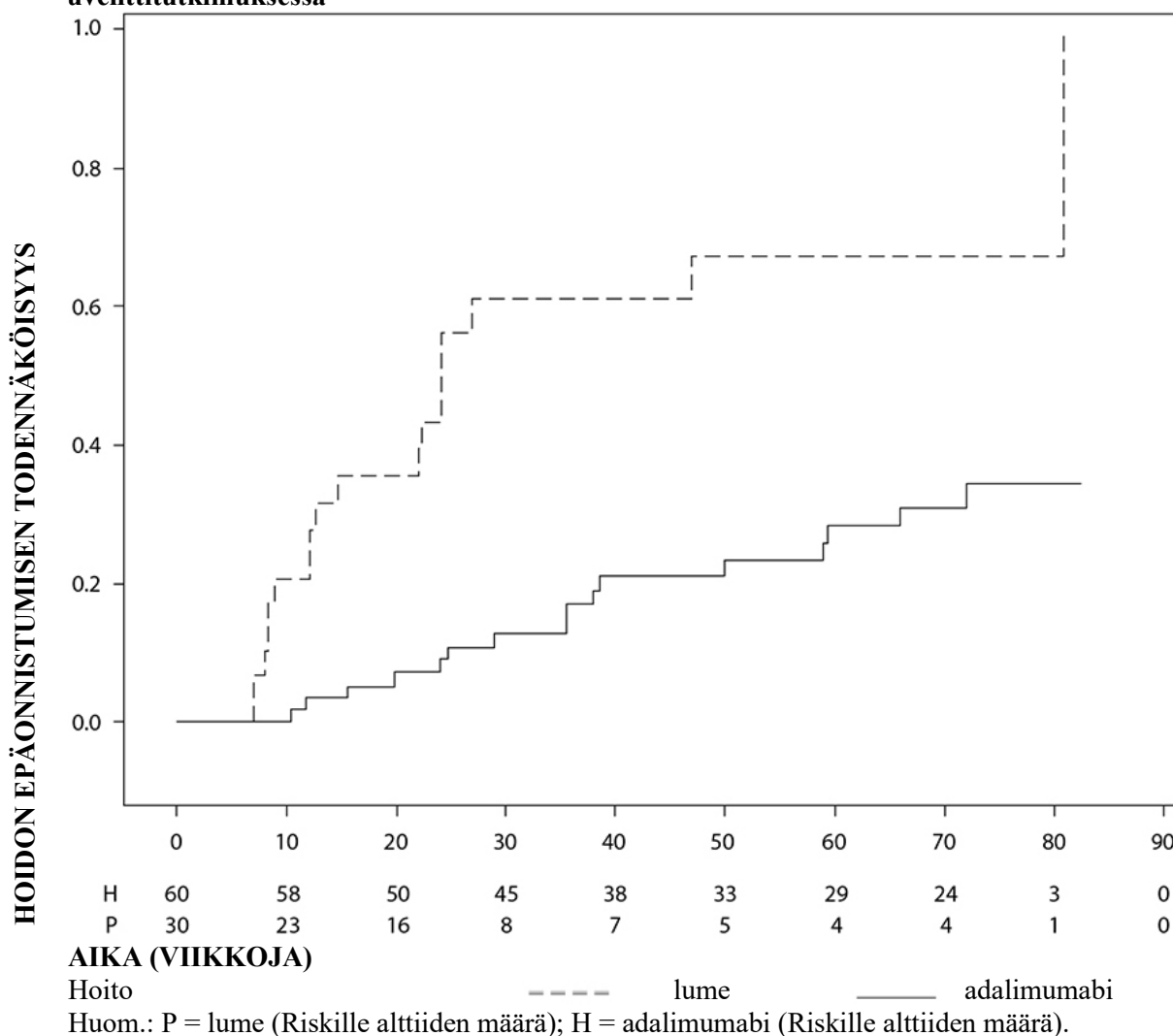
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2–< 18-vuotiaasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12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

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

Kliininen vaste

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

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



5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2–< 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m², adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

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

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

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

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

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

Altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla

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

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 µg/ml (95 % luottamusväli 0,4–47,6 [PASI 75] ja 1,9–10,5 [PGA]).

Aikuiset

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

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

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

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

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.

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

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

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

Eliminaatio

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mononatriumglutamaatti
Sorbitoli (E420)
Metioniini
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä 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 injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, injektiopullossa (tyypin I lasi) yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullossa kumitulppa (fluoropolymeeri-laminoitu butyylikumi), alumiinireunus ja repäisysinetti.

Kussakin yksittäispakkauksessa on 1 injektiopullo (0,8 ml steriiliä liuosta), 1 tyhjä steriili injektioruisku, 1 steriili neula, 1 steriili injektiopullon liitin ja 2 desinfiointipyyhettä.

Kerrannaispakkaus, jossa 2 injektiopulloa (2 x 1 injektiopullon pakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 syyskuu 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03 elokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä sisältää 38,2 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalea ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Hulion ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Hulio yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Hulio-valmistetta voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä

metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Hulio 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Hulio 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)

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

Crohnin tauti

Hulio 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

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

Ulseratiivinen koliitti

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Uveiitti

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

Uveiitti lapsilla

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hulio-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkärinä ennen Hulio-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Hulio-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan muistutuskortti.

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Hulion keskeyttäminen

Hulion käyttöä voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

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

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

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

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

Psoriaasi

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Hulio-annostuksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 5.1).

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Hulio-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 Hulio-valmistetta viikolla 0 (joko neljä 40 mg injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Ulseratiivinen koliitti

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Uveiitti

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1: Hulio-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
10 kg < 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2: Hulio-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille

Potilaan paino	Annos
15 kg < 30 kg	20 mg joka toinen viikko
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatristen potilaiden selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3: Hulio-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille

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

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

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

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4: Hulio-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Taulukko 5: Hulio-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

Huliota voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkevalmisteita riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Uveitti lapsilla

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

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitin hoidosta Hulio-valmisteella ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

Taulukko 6: Hulio-annos uveittia sairastavilla pediatriisilla potilailla

Potilaan paino	Annos
< 30 kg	20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa
≥ 30 kg	40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa

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

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

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

Hulio-valmisteesta voi olla saatavilla myös muita vahvuuksia ja/tai lääkevalmisteita riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Antotapa

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

Saatavilla on myös pediatriksille potilaille tarkoitettu 40 mg injektiopullo, jos potilas tarvitsee pienempiä annoksia kuin 40 mg.

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

Jäljitettävyyys

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

Infektiot

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

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

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

Vakavat infektiot

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

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

Tuberkuloosi

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

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

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Hulo-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) Hulo-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot

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

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

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

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

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Hulo-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 Hulo-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä adalimumabia potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikosairaus. Hulo-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 Hulo-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 Hulo antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

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

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

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

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

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

Verenkuvamuutokset

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

Rokotukset

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

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

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

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajan antaminen

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

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

Leikkaus

Turvallisuustiedot adalimumabilla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen, adalimumabia saavan potilaan infektiota on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot arthroplastiahoitoa vaativien adalimumabia saavien potilaiden hoidosta ovat rajalliset

Ohutsuolitukos

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Katso rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Adalimumabin ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Adalimumabin ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulio-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Hulio-annoksen jälkeen.

Raskaus

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

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhte 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhte 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhte (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynäiset kehityshäiriöt, enneaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adalimumabilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Adalimumabin 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)), nivelpsooriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai adalimumabia ja 3 801 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti hättätapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

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

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

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

Myös vakavia hematologiaa, neurologiaa 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 hättätapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut hättät.

Hättävaihtustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiin tulleet hättätapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset

($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

Taulukko 7: Haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombositopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombositopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi ¹⁾ , vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia ¹⁾
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto*	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Parestesiat (myös hypestesia), migreeni, hermojuuren kompressio
	Melko harvinaiset	Aivohalvaus ¹⁾ , vapina, neuropatia
	Harvinaiset	MS-tauti, myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain-Barrén -oireyhtymä) ¹⁾
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän turvotus
	Melko harvinaiset	Kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kiertohuimaus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	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⁾ , interstitiaalinen 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⁾ ,

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		autoimmuunihepatiitti ¹⁾
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) ¹⁾ , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia ¹⁾ , kutina
	Melko harvinaiset	Öinen hikoilu, arpimuodostus
	Harvinaiset	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹⁾ , angioedeema ¹⁾ , ihon vaskuliitti ¹⁾ likenoidi (punajakälää muistuttava) ihoreaktio ¹⁾
	Tuntematon	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen ¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä ¹⁾
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)
	Yleiset	Rintakipu, turvotus, kuume ¹⁾
	Melko harvinaiset	Inflammaatio

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

* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

** myös avoimissa jatkotutkimuksissa

¹⁾ mukaan lukien spontaaniraportit

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveiitti

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

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

Infektiot

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

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

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista

histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidiodomykoosia, 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 pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77 pediatriisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, joiden kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveittia koskeneissa adalimumabitutkimuksessa 60 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

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

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

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

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

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla adalimumabia ja 8,1 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä

adalimumabia saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittia eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

paksusuolella, mukaan lukien TNF α :n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilaille ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoidoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi viikolla 52 todettu taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna). Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

**p < 0,01, adalimumabi vs plasebo

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

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

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 9).

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

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

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

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

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

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

Viikolla 52 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa saaneista potilaista 42,9 %:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoito lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä adalimumabi (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p=0,447). Niistä 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109 (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

Radiologinen vaste

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

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle

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

Taulukko 10: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

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

^a metotreksaatti

^b 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä.

^c perustuu ranking analyysiin

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

Taulukko 11: 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-Whitneyn U-testillä.

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

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

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

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa 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 ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset adalimumabin kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III ja IV).

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

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p < 0,001$) adalimumabi/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.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

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

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

Taulukko 12: Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (selkärankareumatutkimus I), Merkkien ja oireiden väheneminen

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

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

^a Selkärankareumaan liittyvät arvioinnit

^b BASDAI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi voimakkaampi paraneminen viikon 12 kohdalla, ja se säilyi viikkoon 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksessa nr-axSpA I arvioitiin potilaita, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimus nr-axSpA II oli hoidon keskeyttämistutkimus aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jotka saavuttivat remission avoimen adalimumabihoidon aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

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

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkoiheen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabia (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

Taulukko 13: Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

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

^a Arviointi: SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden

^e n=91 lume ja n=87 adalimumabi

^f herkkä CRP-määritys (mg/l)

^g n=73 lume ja n=70 adalimumabi

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 lume ja adalimumabi

^j n = 82 lume ja n = 85 adalimumabi

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

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

Inflammaation esto

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

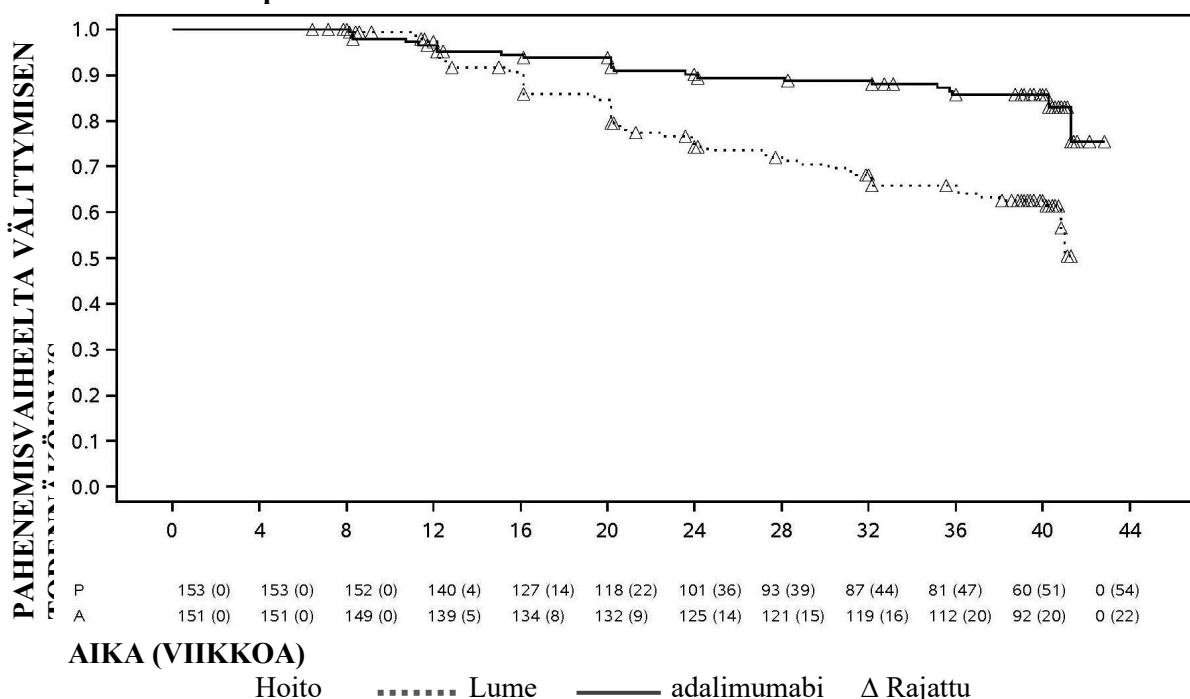
Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke, kun viikon 12 arvoja verrattiin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

Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilan keskiarvo 7,0) ja joilla vaste ≥ 2 tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumabi 40 mg -hoitoa joka toinen viikko 28 viikon ajan. Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N=305) (ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko; N=152) tai saamaan lumehoitoa (N=153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

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

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



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

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

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

Taulukko 14: Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa

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

^a Arviointi: SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Nivelpsoriaasi

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

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

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

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

*** $p <$ 0,001 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

* $p <$ 0,05 kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

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

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät röntgenkuvattiin lähtötilanteessa ja viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko adalimumabia tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

Adalimumabihoito hidasti perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo \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 merkitsevästi, kun sitä arvioitiin HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) ja verrattiin lumehoitoon viikolla 24. Fyysinen toimintakyky pysyi lähtötilannetta parempana avoimen jatkotutkimuksen viikkoon 136 asti.

Psoriaasi

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitajakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitajaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen \geq PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "keskivaikea" (53 % 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 16 ja 17).

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

^b p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

^c p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

^d p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

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

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa adalimumabihoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi adalimumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 viikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan 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 iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saavuttanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoidon arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoidon aloittaneista potilaista

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 annosta joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkäriin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitjakson puitteissa. Hoitjaksoilla 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 hoitjaksoilla A adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitjaksoilla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitjaksoilla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumehoitoa hoitjaksoilla B.

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

Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen 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 merkitsevästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 19). Adalimumabia saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

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

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumabi vs. lumehoito

^a Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

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

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

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

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

Taulukko 20: Osuus potilaista^a, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen^b 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikottaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

	Lumehoito (hoidon keskeyttäminen) N=73	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko N=70	Adalimumabi 40 mg kerran viikossa N=70
Viikko 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Viikko 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

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

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

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

Potilailla, joilla adalimumabihoito keskeytettiin HS-I- ja HS-II-tutkimuksissa viikon 12 kohdalla, HiSCR-prosentti palautui 12 viikon kuluttua 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 21.

Taulukko 21: Kliininen remissio ja vasteet (% potilaista)

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

Kaikki p-arvot on saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg adalimumabia, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen

saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

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

Taulukko 22: Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)

	Lumelääke	40 mg adalimumabia joka toinen viikko	40 mg adalimumabia kerran viikossa
Viikko 26	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	17 %	40 %*	47 %*
Kliininen vaste (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti \geq 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 \geq 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

^aPotilaista, 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 saaneiden lukumäärää (ks. kohta 4.2).

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

Elämänlaatu

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

Ulseratiivinen koliitti

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

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

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

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

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

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

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

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

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

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

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

^a Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

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

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

UC-I ja -II -tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavan kolmen vuoden 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 adalimumabi -hoitoa 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) aikuispotilailta, 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 aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

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

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

Ensisijainen tehon päätapahtuma 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).

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

Kliininen vaste

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

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

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

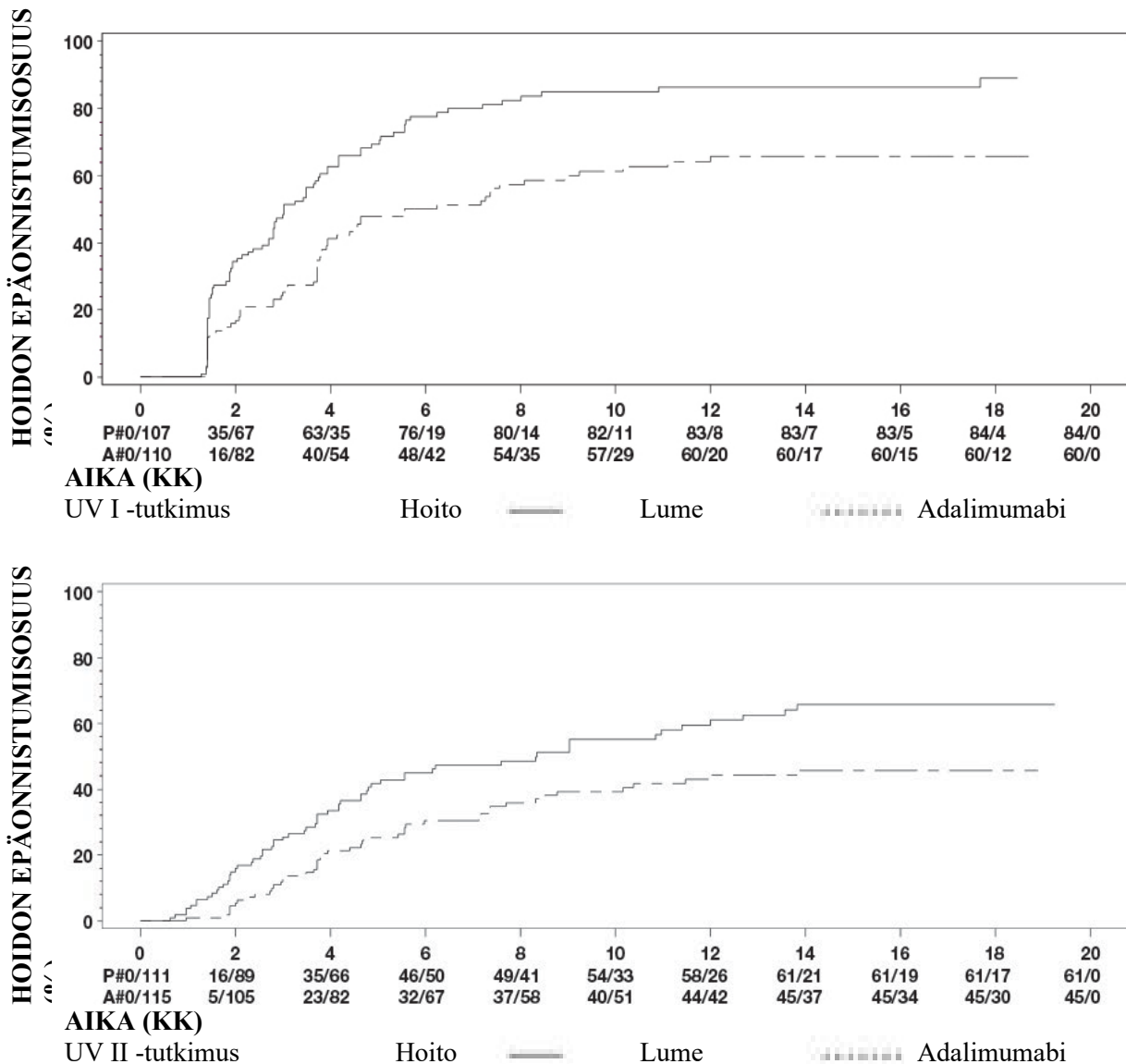
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalla.

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

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

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

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



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

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

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

Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäenistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

Anti-adalimumabivasta-aineita voi kehittyä adalimumabihoidon aikana.

Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Anti-adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen adalimumabin antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina NSAID-lääkkeitä ja/tai prednisonia ($\leq 0,2$ mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m² adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25: Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

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

Potilaat, joilla saavutettiin ACR Pediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m², enintään 40 mg) tai

lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna $\geq 30\%$ huonompi tulos vähintään 3:ssa ACR Pediatric -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta ≥ 2 nivelessä ja $> 30\%$ parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

Taulukko 26: Idiopaattinen juveniili polyartriittitutkimuksen Pediatric ACR 30 -vasteprosentit

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n=144), ACR Pediatric 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmillä potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA II

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2–< 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat adalimumabia kerta-annoksen 24 mg/m² kehon pinta-astasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Pediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n=27 yhteensä 30 potilaasta), Pediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatria potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m² kehon pinta-astlsta (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 kehon pinta-astlsta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) muutos ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %) muutos. Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 -vaste ja Pediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Potilaat saivat adalimumabia 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabi 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

Taulukko 27: Tehotulokset pediatria 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 astetta). 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 kaksoissokkoiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen, että taudin kulku, patofysiologia ja adalimumabin vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis-että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

Crohnin tauti lapsilla

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

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 28).

Taulukko 28: Ylläpitohoito

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

Tehotulokset

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

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

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

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

* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

¹ Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatria potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopiolla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävää vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoido oli

epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

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

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

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

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

Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet ≤ 2 eikä yhdenkään osion pisteet > 1) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31.

Taulukko 31: Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

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

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

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

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

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

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

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

Taulukko 32: Tehotulokset viikolla 52

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

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

Taulukko 33: Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi^a enintään 160 mg viikolla 0 / lumelääkettä viikolla 1 N = 30	Adalimumabi^{b,c} enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)

Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Viikko 52	
	Adalimumabi^d enintään 40 mg joka toinen viikko N = 31	Adalimumabi^e enintään 40 mg viikossa N = 31
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^b Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^c Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 ^d Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko ^e Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6 Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta		

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

Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III -pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

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

Uveiitti lapsilla

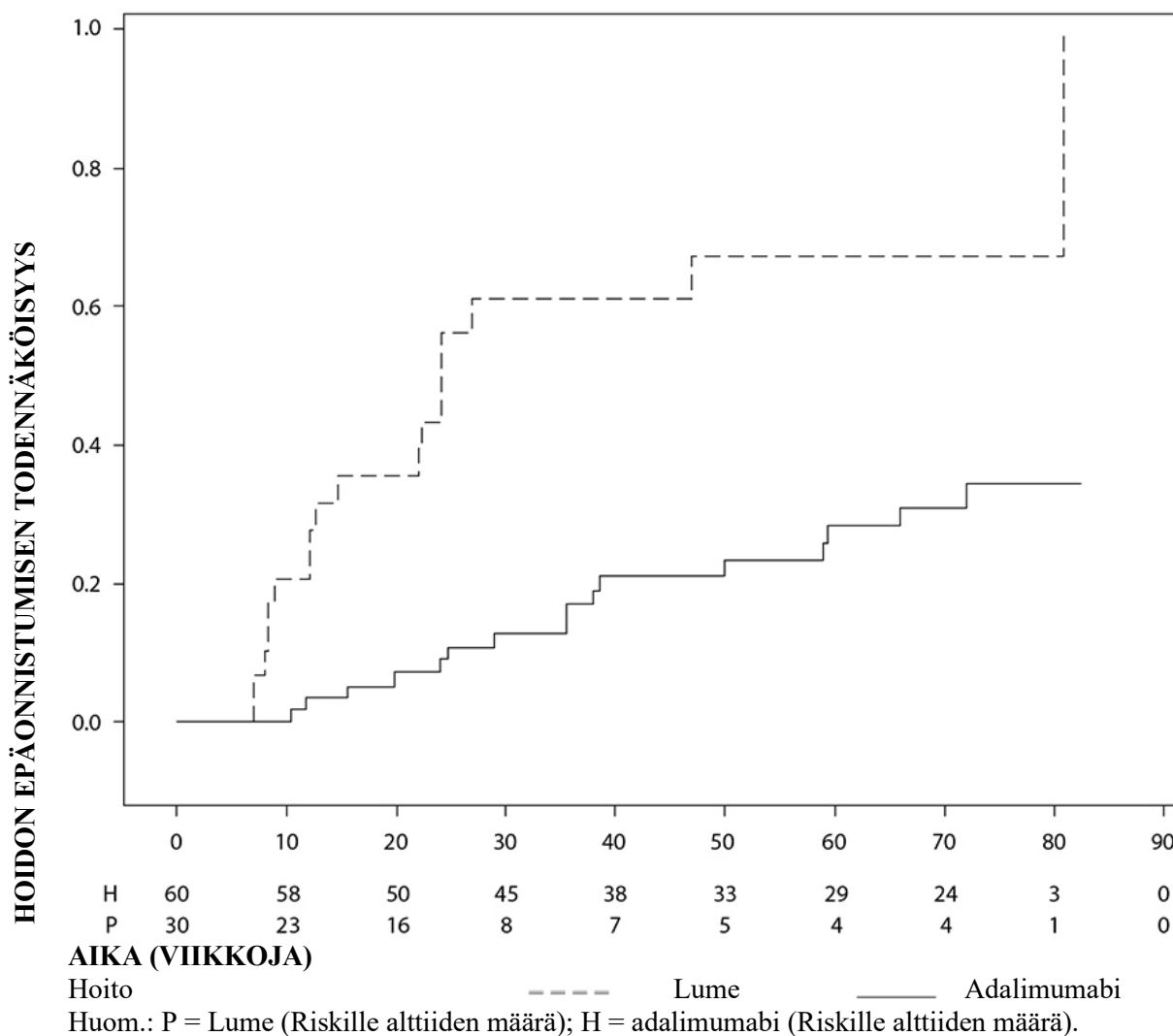
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2–< 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12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

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

Kliininen vaste

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaan aikaan verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 3, $p < 0.0001$ log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa ($HR = 0,25$ [95 % luottamusväli 0,12–0,49]).

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



5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

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

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m² (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2–< 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m², adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

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

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

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

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

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

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). 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 adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) oli viikolla 52 joko $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (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 ulseratiivista koliittia sairastaville pediatriisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$ viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen (\pm keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ viikolla 52.

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

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

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

Altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla

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

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % luottamusväli 0,4–47,6 [PASI 75] ja 1,9–10,5 [PGA]).

Eliminaatio

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mononatriumglutamaatti
Sorbitoli (E420)
Metioniini
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

Yksittäinen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 8 viikon ajan. Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 8 viikon aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitältetty ruisku

Hulio 40 mg injektioneste, liuos esitältetyssä kertakäyttöruiskussa, jossa on automaattinen neulansuojus. Muovisessa (syklo-olefiinipolymeeri) ruiskussa on tulppa (klorobutyylimikumi), neula (ruostumaton teräs) ja neulansuojus (butyyli/dieeni-sekotteinen polymeeri ja polypropeeni).

Pakkaukset:

- 1 esitältetty ruisku (ja 2 desinfiointipyyhettä)
- 2 esitältettyä ruiskua (ja 2 desinfiointipyyhettä)
- 4 esitältettyä ruiskua (ja 4 desinfiointipyyhettä)
- 6 esitältettyä ruiskua (ja 6 desinfiointipyyhettä)
- 1 esitältetty ruisku
- 2 esitältettyä ruiskua
- 4 esitältettyä ruiskua
- 6 esitältettyä ruiskua

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitältetty kynä

Hulio 40 mg injektioneste, liuos esitältetyssä kertakäyttökynässä (sisältäen esitältetyn ruiskun). Kynän sisällä olevassa muovisessa (syklo-olefiinipolymeeri) ruiskussa on tulppa (klorobutyylimikumi), neula (ruostumaton teräs) ja neulansuojus (butyyli/dieeni-sekotteinen polymeeri ja polypropeeni).

Pakkaukset:

- 1 esitältetty kynä (ja 2 desinfiointipyyhettä)
- 2 esitältettyä kynää (ja 2 desinfiointipyyhettä)
- 4 esitältettyä kynää (ja 4 desinfiointipyyhettä)
- 6 esitältettyä kynää (ja 6 desinfiointipyyhettä)
- 1 esitältetty kynä
- 2 esitältettyä kynää
- 4 esitältettyä kynää
- 6 esitältettyä kynää

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitältetty ruisku
EU/1/18/1319/001 (desinfiointipyyhkeillä)

EU/1/18/1319/002 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/003 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/18/1319/004 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/005 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/006 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/020

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 syyskuu 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03 elokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

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

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japani

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanti

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

Potilaan muistutuskorttien (aikuiset ja lapset) on sisällettävä seuraavat keskeiset osat:

- vakavat infektiot
- tuberkuloosi
- syöpä
- hermoston häiriöt
- rokotukset

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku
2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lapsille.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/009 1 ruiskun pakkaus
EU/1/18/1319/010 2 ruiskun pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Hulio 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUSALUSTAN TAUSTAN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lapsille.

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Hulio 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**ULKOPAKKAUS – INJEKTIOPULLO, YKSITTÄISPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo

1 steriili injektioruisku

1 steriili neula

1 steriili injektiopullon liitin

2 desinfiointipyyhettä

[Rasian sisällä olevassa pakkausalustassa näkyvät tekstit:]

Hulio

Injektiopullo

Injektioruisku

Neula

Injektiopullon liitin

Pakkausseloste

Desinfiointipyyhkeet

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – INJEKTIOPULLO, KERRANNAISPAKKAUS (BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 2 pakkausta, kussakin yksi injektiopullo

Yksi pakkaus sisältää:

1 injektiopullo

1 steriili injektioruisku

1 steriili neula

1 steriili injektiopullon liitin

2 desinfiointipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Yksi pakkaus on 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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/007 2 injektiopulloa (2 yhden injektiopullon pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄKOTELO – INJEKTIOPULLO, KERRANNAISPAKKAUS (EI BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo

1 steriili injektioruisku

1 steriili neula

1 steriili injektiopullon liitin

2 desinfiointipyyhettä

Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

[Rasian sisällä olevassa pakkausalustassa näkyvät tekstit:]

Hulio

Injektiopullo

Injektioruisku

Neula

Injektiopullon liitin

Pakkausseloste

Desinfiointipyyhkeet

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätää.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste
adalimumab.
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, 2 desinfiointipyyhettä

2 esitäytettyä ruiskua, 2 desinfiointipyyhettä

4 esitäytettyä ruiskua, 4 desinfiointipyyhettä

6 esitäytettyä ruiskua, 6 desinfiointipyyhettä

1 esitäytetty ruisku

2 esitäytettyä ruiskua

4 esitäytettyä ruiskua

6 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/001 1 ruiskun pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/002 2 ruiskun pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/003 6 ruiskun pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/011 1 ruiskun pakkaus
EU/1/18/1319/012 2 ruiskun pakkaus
EU/1/18/1319/013 4 ruiskun pakkaus
EU/1/18/1319/014 4 ruiskun pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/015 6 ruiskun pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Hulio 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUSALUSTAN TAUSTAN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumab.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Hulio 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

ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mononatriumglutamaatti, sorbitoli (E420), metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä, 2 desinfiointipyyhettä

2 esitäytettyä kynää, 2 desinfiointipyyhettä

4 esitäytettyä kynää, 4 desinfiointipyyhettä

6 esitäytettyä kynää, 6 desinfiointipyyhettä

1 esitäytetty kynä

2 esitäytettyä kynää

4 esitäytettyä kynää

6 esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1319/004 1 kynän pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/005 2 kynän pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/006 6 kynän pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/016 1 kynän pakkaus
EU/1/18/1319/017 2 kynän pakkaus
EU/1/18/1319/018 4 kynän pakkaus
EU/1/18/1319/019 4 kynän pakkaus (desinfiointipyyhkeillä)
EU/1/18/1319/020 6 kynän pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Hulio 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUSALUSTAN TAUSTAN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumab.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Katso säilytystiedot pakkausselosteesta.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Hulio 40 mg injektioneste
adalimumabi
Ihon alle
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaan muistutuskortin, jossa on tärkeitä turvallisuusohjeita, joista sinun on oltava tietoinen ennen lapsesi Hulio-hoitoa ja sen aikana. Pidä tämä potilaan muistutuskortti aina mukana tai lapsesi mukana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Hulio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos lapsesi kokee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4)

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään

Hulion vaikuttava aine on adalimumabi, joka on kehon immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Huliota käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- lasten läiskäpsoriaasi
- lasten Crohnin tauti
- lasten uveiitti.

Hulion vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

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

Moninivelinen lastenreuma

Moninivelinen lastenreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus, joka yleensä puhkeaa lapsuudessa.

Huliota käytetään moninivelisen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen. Lapsesi saa ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Huliota moninivelisen lastenreuman hoitoon.

Lääkäri päättää käytetäänkö Hulio-valmistetta metotreksaatin kanssa vai yksinään.

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Huliota käytetään entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Lapsesi saa ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Huliota entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhoitoinen 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.

Huliota käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille iholle annosteltavat lääkkeet ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Huliota käytetään keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Hulio-hoitoa Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Uveiitti lapsilla

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

Huliota käytetään lapsille 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

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

Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Huliota sairauden oireiden lievittämiseksi.

Hulio-valmistetta käytetään:

- 2–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat lapsellesi Hulio-valmistetta

Älä anna Hulio-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos lapsellasi on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. ”Varoitukset ja varotoimet”). On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsella on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos lapsellasi on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsellasi on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. ”Varoitukset ja varotoimet”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Hulio-valmistetta.

Allerginen reaktio

- Jos lapsella esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenhädistys, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Hulion käyttö ja ota heti yhteys lapsesi lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektiot

- Jos lapsella on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus jossakin kehon osassa (esim. säärihaava), neuvottele lääkärin kanssa ennen Hulion käytön aloittamista. Mikäli olet epävarma, käänny lapsesi lääkärin puoleen.
- Lapsesi voi saada infektiota helpommin Hulio-hoidon aikana. Tämä riski voi lisääntyä, jos lapsella on keuhko-ongelmia. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienien, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavalliset mikrobi-infektiot ja verenmyrkytys.
- Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Jos lapsella esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot lääkärille. Lääkäri voi suositella Hulion väliaikaista keskeyttämistä.
- Kerro lääkärille, jos lapsi asuu tai matkustaa alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- Jos lapsella on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.
- Lapsesi ja hänen lääkäriinsä tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Hulio-hoidon aikana. Jos lapsella esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot lääkärille.

Tuberkuloosi

- Ennen Hulio-hoidon aloittamista lääkäri tutkii lapsen tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen lapsesi aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata lapsesi potilaan muistutuskorttiin.
- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsesi on aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos hän on ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Jos lapsellasi on aktiivinen tuberkuloosi, älä käytä Hulio-valmistetta.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka lapsesi olisi saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille, jos lapsesi on B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos hänellä on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että hän voi saada HBV-tartunnan. Lääkärin tulisi testata lapsesi

HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos lapsesi käyttää muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos lapsesi joutuu leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärille, että lapsesi käyttää Huliota. Lääkäri voi suositella Hulio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos lapsella on tai hänelle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkäri päättää sopiiko Hulio-hoito hänelle tai voiko hän jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos lapsellesi tulee oireita, kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä bakteereja tai viruksia, jotka voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Hulio-valmisteen käytön aikana.
- Kysy neuvoa lapsesi lääkäriltä ennen kuin lapsesi saa mitään rokotteita.
- On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotosohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Hulio-hoidon aloittamista.
- Jos lapsesi käytti Hulio-valmistetta raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Hulio-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Hulio-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli lapsellasi on tai on ollut vaikea sydänvaiva. Jos lapsellasi on lievä sydämen vajaatoiminta ja hän käyttää Huliota, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli lapsellasi ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuodon. Jos lapsellasi on pitkittynyttä kuumeilua, hän saa helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai hän näyttää hyvin kalpealta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tiettytyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpiä, jotka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen). Jos lapsesi käyttää Huliota, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa tiettyä, vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös

samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos lapsesi saa atsatiopriinia tai merkaptopuriinia Hulo-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen kehittyy uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos lapsellasi on keuhkohtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito lapsellesi.

Autoimmuunisairaudet

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

Muut lääkevalmisteet ja Hulo

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

Lapsesi ei saa käyttää Huliota anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Hulion ja anakinran tai abataseptin yhdistämistä ei suositella mahdollisesti kohonneen infektioriskin (kuten vaikeat infektiot tai muut mahdolliset farmakologiset yhteisvaikutukset) vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Raskaus ja imetys

- Lapsesi on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulo-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Hulo-annoksen jälkeen.
- Jos lapsesi on raskaana, epäilee olevansa raskaana tai jos lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy hänen lääkäriltään neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Huliota saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnyntäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saa adalimumabihoitoa.
- Huliota voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos lapsesi käytti Huliota raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Huliota raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. ”Varoitukset ja varotoimet”).

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia

Yksi Hulio-injektiopullo sisältää 19,1 mg sorbitolia. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi tai jos lapsellasi on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lapsesi lääkärille ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä lapsellesi.

Tämä lääke sisältää myös alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injeksiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hulio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma ohjeiden suhteen tai sinulla on kysyttävää. Lääkäri voi määrätä toisen vahvuista Huliota, jos lapsesi tarvitsee eri annoksen.

Moninivelistä lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavat lapset ja nuoret

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla tai nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 40 kg:
Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos (kaksi 20 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (neljä 20 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 40 kg tai enemmän:
Tavanomainen annos on 80 mg aloitusannos (neljä 20 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n

aloitusannoksen (kahdeksan 20 mg injektiota yhtenä päivänä tai neljä 20 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (neljä 20 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Uveiitti lapsilla ja nuorilla

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 30 kg:

Tavanomainen Hulio-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen (kaksi 20 mg injektiota yhtenä päivänä), joka otetaan viikko ennen tavanomaisen suositusannoksen aloitusta. Hulio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:

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

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen (40 mg joka toinen viikko) aloitusta. Hulio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa ja antoreitti

Hulio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Hulion pistämiseen annetaan käyttöohjeissa.

Jos käytät enemmän Hulio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Huliota lapseesi vahingossa useammin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lapsesi lääkäriin tai apteekkiin ja kerro, että lapsesi on saanut enemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus tai lääke aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Hulio-valmistetta

Jos unohdat antaa lapsellesi pistoksen, pistä Hulio-annos heti, kun muistat. Pistä lapsen seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lapsesi lopettaa Hulio-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Hulio-hoito tulee keskustella lapsesi lääkärin kanssa. Lapsesi oireet voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi 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 4 kuukauden päästä tai kauemmin viimeisen Hulo-pistoksen jälkeen.

Käännä lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

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

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriön merkkejä, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kyhmy tai avoin haava, joka ei parane kunnolla
- verenkuvanhäiriöihin viittavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten merkkejä:

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

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

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistoinfektiot (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- lievät allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmän/silmäluomen tulehdus tai turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että huone kieppuu)
- sydämentykytys

- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaukumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- mustelmanmuodostus
- kutiava ihottuma
- kutina, ihotulehdus (myös ekseema)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (punoittava, hilseilevä iho)
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt haavojen paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä
- lymfooma (imukudossyöpä)
- melanooma
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys
- 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)
- nesteen kertyminen keuhkopussinonteloon
- haimatulehdus
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet

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

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

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

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- heptospleeninen T-solulyymfooma (harvinainen verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- ihottuman, johon liittyy lihasheikkoutta, pahaneminen
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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. Hulio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esimerkiksi matkustaessa) yksittäinen Hulo-esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 8 viikkoa – varmista, että se on valolta suojassa. Kun ruisku on kerran otettu pois jääkaapista huoneenlämpöön, **on se käytettävä 8 viikon sisällä tai hävitettävä**, vaikka se laitettaisiin takaisin jääkaappiin.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hulo sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat mononatriumglutamaatti, sorbitoli, metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 – Hulo sisältää natriumia ja sorbitolia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Hulo 20 mg injektioneste, liuos (injektio) on pakattu esitäytettyyn ruiskuun. Se on steriili liuos, jossa on 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleaa ruskeankeltaista liuosta.

Hulo-esitäytetty ruisku on muovinen ruisku, jossa on tulppa ja neula, jossa on neulansuojus. Pakkauksessa on 1 tai 2 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Huliotia on saatavilla myös lapsille tarkoitettussa injektio-pullossa, tai esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

Valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Simi: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Käyttöohjeet

Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lapsesi lääkäri, sairaanhoitaja tai muu hoitohenkilökunta näyttää sinulle, miten Hulio-esitäytettyä ruiskua käytetään. Käännä lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos et ymmärrä jotain kohtaa.

Älä anna lapsen pistää itse ennen kuin hän varmasti osaa valmistella ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai hoitaja.

Kukin esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten ja sisältää yhden 20 mg:n annoksen adalimumabia.

Hulio-liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Hulion pistämispäivä(t) kannattaa merkitä muistiin kalenteriin tai päiväkirjaan, jotta muistaisit, milloin pistos pitää ottaa tai antaa.

Ennen aloitusta

Etsi rauhallinen ja hyvin valaistu tila, jossa on puhdas ja tasainen työskentelyalusta. Kerää esiin kaikki pistoksen antamista tai saamista varten tarvittavat välineet.

Tarvittavat välineet:

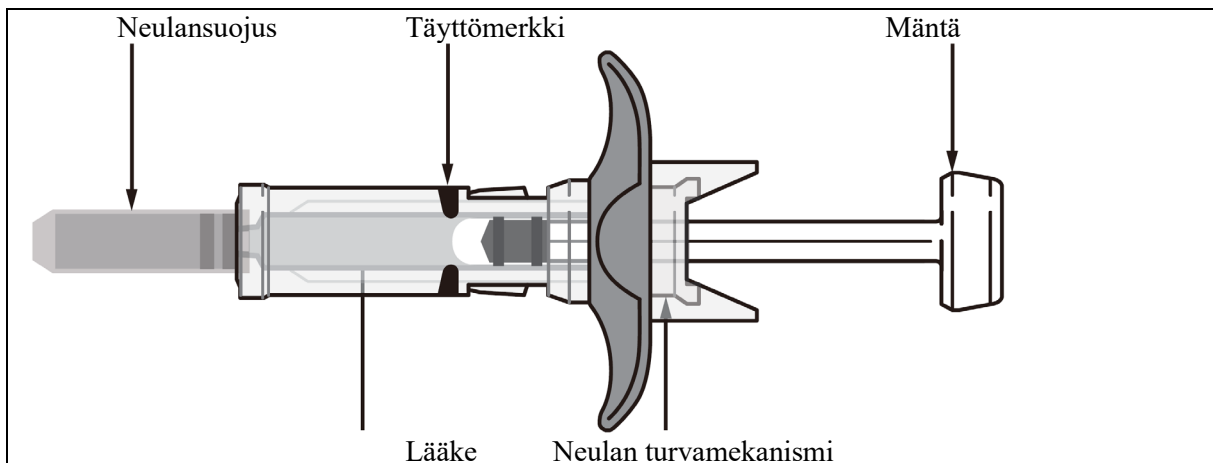
- 1 esitäytetty ruisku
- 1 desinfiointipyyhe (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 erityissäiliö teräville ja viiltäville jätteille (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 harsotaitos tai vanutuppo (ei mukana Hulio-pakkauksessa)

Jos sinulla ei ole kaikkia tarvittavia välineitä, käännä sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Esitäytetyn ruiskun valmistelu

Esitäytetyt ruiskut säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C).

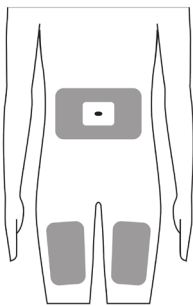
- Ota yksittäinen esitäytetty ruisku jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, jotta sen sisältö lämpenee huoneenlämpöiseksi.
 - ÄLÄ lämmitä sitä millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
 - ÄLÄ laita ruiskua takaisin jääkaappiin, jos se on jo huoneenlämpöistä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on painettu ruiskuun.
 - ÄLÄ käytä ruiskua viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Varmista, että ruiskussa oleva lääke on täyttömerkin kohdalla tai lähellä sitä (ravista kevyesti, jos et näe lääketä) ja että liuos on kirkasta, väritöntä ja että siinä ei ole hiukkasia.
 - ÄLÄ käytä ruiskua, jos lääke ei ole täyttömerkin lähellä.
 - ÄLÄ käytä ruiskua, jos liuos on sameaa, värjäntynyt tai siinä on hiukkasia.



Pistosvaiheet

Noudata seuraavia vaiheita huolellisesti joka kerta, kun käytät Hulo-esitäytettyä ruiskua:

Vaihe 1 – Pistoskohdan valinta ja valmistelu



Vatsa tai etureidet

Hulo-esitäytetty ruisku on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Se pistetään etureiteen tai vatsaan.

Älä käytä samaa pistoskohtaa kuin edellisellä kerralla. Uuden pistoskohdan tulee olla vähintään 3 cm päässä aikaisemmasta pistoskohdasta.

Jos pistät pistoksen mahaan, katso että pistoskohdan etäisyys navasta on vähintään 5 cm.

- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on punoitusta, kovettuma, mustelmia tai arkuutta.
- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on arpia tai raskausarpia.
- Jos lapsellasi on psoriaasi, ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on koholla olevia, paksuja, punaisia tai hilseileviä läikkiä tai leesioita.
- ÄLÄ pistä vaatteiden läpi. Kääri ylös vaatteet, jotka voivat joutua kosketuksiin pistoskohdan kanssa.

Vaihe 2 – Pese kädet

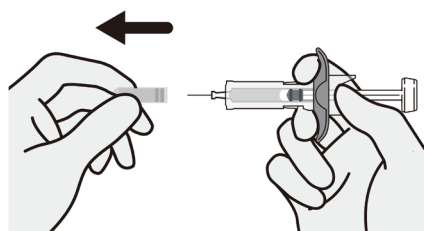
Pese kädet saippualla ja vedellä.

Vaihe 3 – Valmistele pistoskohta

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.

- Anna ihon kuivua itsestään, älä puhalla.
- ÄLÄ koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

Vaihe 4 – Poista neulansuojus

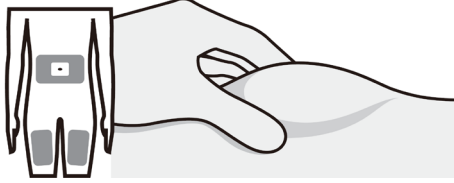


Vedä neulansuojus suoraan pois ruiskusta. Neulasta voi valua muutama pisara nestettä, tämä on normaalia. Myös ilmakuplia voi näkyä.

- ÄLÄ irrota neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään.
- ÄLÄ väännä tai taivuta neulansuojusta irrotuksen aikana, sillä neula voi vahingoittua.
- ÄLÄ kosketa tai vedä mäntää missään vaiheessa.

- ÄLÄ laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. ÄLÄ koske neulaan sormillasi äläkä anna sen joutua kosketuksiin minkään kanssa.
- ÄLÄ poista ilmakuplia.
- ÄLÄ käytä esitäytettyä ruiskua, jos se putoaa neulansuojuksen poistamisen jälkeen.

Vaihe 5 – Purista pistoskohtaa ja pidä siitä kiinni



Purista ihoa kevyesti pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni.

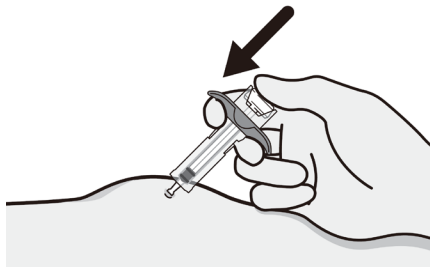
Vaihe 6 – Työnnä neula pistoskohtaan



Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45 asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.

Kun työnnät neulan ihoon, varo ettei se osu ihosta kiinni pitäviin sormiin.

Vaihe 7 – Pistä Hulio

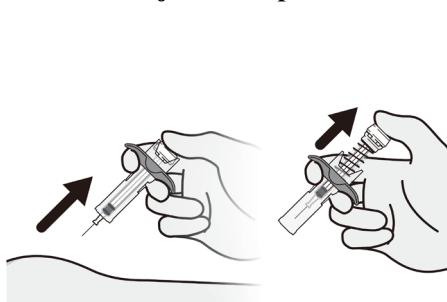


Kun neula on ihon sisässä, irrota ote pistoskohdasta.

Paina hitaasti mäntä kokonaan sisään, kunnes **koko lääke on pistetty** ja ruisku on tyhjä.

- Jos mäntä ei ole painettuna kokonaan sisään, neulan peittävä turvamekanismi ei aktivoidu myöhemmin.
- ÄLÄ liikuta, väännä tai kierrä ruiskua pistämisen aikana.

Vaihe 8 – Injektion lopetus, irrota ruisku



Vedä ruisku pistoskohdasta samassa kulmassa kuin työntäessä ja siirrä peukalo pois männän päältä.

Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on turvamekanismi, joka laukeaa ja peittää neulan kun mäntä on vapautettu. Jos neula ei peity, laita käytetty ruisku varoen terävien jätteiden säiliöön vahinkojen välttämiseksi.

Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle muutamaksi sekunniksi, jos pistoskohdassa on pientä verenvuotoa – ÄLÄ hiero pistoskohtaa. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Vaihe 9 – Hävitä ruisku ja suojus

Hävitä käytetty ruisku ja suojus hyväksytyyn terävien jätteiden erityissäiliöön.

Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten täysinäinen terävien jätteiden erityissäiliö hävitetään oikein.

- ÄLÄ käytä ruiskua uudelleen.
- ÄLÄ laita suojusta takaisin neulan päälle.
- ÄLÄ hävitä erityissäiliötä tavallisen talousjätteen mukana.
- ÄLÄ kierrätä erityissäiliötä.
- Pidä erityissäiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.



Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin annat tätä lääkettä lapsellesi, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaan muistutuskortin, jossa on tärkeitä turvallisuusohjeita, joista sinun on oltava tietoinen ennen lapsesi Hulio-hoitoa ja sen aikana. Pidä tämä potilaan muistutuskortti aina mukanas tai lapsesi mukana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Hulio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos lapsesi kokee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään

Hulion vaikuttava aine on adalimumabi, joka on kehon immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Huliota käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- moninivelinen lastenreuma 2–17-vuotiailla lapsilla
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus 6–17-vuotiailla lapsilla
- Crohnin tauti 6–17-vuotiailla lapsilla
- läiskäpsoriaasi 4–17-vuotiailla lapsilla
- hidradenitis suppurativa eli HS-tauti 12–17-vuotiailla nuorilla
- haavainen paksusuolitulehdus 6–17-vuotiailla lapsilla
- silmän etuosan krooninen ei-infektioperäinen uveiitti 2–17-vuotiailla lapsilla.

Hulion vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

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

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

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

Huliota käytetään hoitona moniniveliseen lastenreumaan 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille sekä entesiitteihin liittyvässä niveltulehduksessa 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille. Lapsesi saa ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Huliota moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Huliota käytetään Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla. Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Hulo-hoitoa Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Huliota käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille iholle annosteltavat lääkkeet ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Huliota käytetään HS-taudin hoitoon nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Hulo voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Potilaalle saatetaan ensin määrätä muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaalle annetaan Huliota.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus. Huliota käytetään 6-17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos ne eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Huliota sairauden oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Silmän etuosan krooninen ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Hulo toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Huliota käytetään 2–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat lapsellesi Hulio-valmistetta

Älä anna Hulio-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Hulio-valmistetta.

Allerginen reaktio

Jos lapsella esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenhädistys, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Hulion käyttö ja ota heti yhteys lapsesi lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektiot

- Jos lapsella on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus jossakin kehon osassa (esim. säärihaava), neuvottele lääkärin kanssa ennen Hulion käytön aloittamista. Mikäli olet epävarma, käänny lapsesi lääkärin puoleen.
- Lapsesi voi saada infektioita helpommin Hulio-hoidon aikana. Tämä riski voi lisääntyä, jos lapsella on keuhko-ongelmia. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavalliset mikrobi-infektiot ja verenmyrkytys. Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Jos lapsella esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot lääkärille. Lääkäri voi suositella Hulion väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Hulio-hoidon aloittamista lääkäri tutkii lapsen tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen lapsesi aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata lapsesi potilaan muistutuskorttiin. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsesi on aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos hän on ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka lapsesi olisi saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu/toistuvat infektiot

- Kerro lääkärille, jos lapsi asuu tai matkustaa alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- Jos lapsella on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille, jos lapsesi on B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos hänellä on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että hän voi saada HBV-tartunnan. Lääkärin tulisi testata lapsesi HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos lapsesi käyttää muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos lapsesi joutuu leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärille, että lapsesi käyttää Huliota. Lääkäri voi suositella Hulo-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos lapsella on tai hänelle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkäri päättää sopiiko Hulo-hoito hänelle tai voiko hän jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos lapsellesi tulee oireita, kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä bakteereja tai viruksia, jotka voivat aiheuttaa infektoita eikä niitä saa antaa Hulo-valmisteen käytön aikana.
- Kysy neuvoa lapsesi lääkäriltä ennen kuin lapsesi saa mitään rokotteita.
- On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotosuohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Hulo-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Hulo-valmistetta raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Hulo-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Hulo-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli lapsellasi on tai on ollut vaikea sydänvaiva. Jos lapsellasi on lievä sydämen vajaatoiminta ja hän käyttää Huliota, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli lapsellasi ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektoita tai pysäyttämään verenvuodon. Jos lapsellasi on pitkittynyttä kuumeilua, hän saa helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai hän näyttää hyvin kalpealta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa

imukudoksiin) ja leukemiaan (syöpiä, jotka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen). Jos lapsesi käyttää Huliota, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa tiettyä, vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos lapsesi saa atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Hulio-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanomia. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen kehittyy uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos lapsellasi on keuhkohtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoito lapsellesi.

Autoimmuunisairaus

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

Muut lääkevalmisteet ja Hulio

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

Lapsesi ei saa käyttää Huliota anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Hulion ja anakinran tai abataseptin yhdistämistä ei suositella mahdollisesti kohonneen infektioriskin (kuten vaikeat infektiot tai muut mahdolliset farmakologiset yhteisvaikutukset) vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Raskaus ja imetys

- Lapsesi on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulio-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Hulio-annoksen jälkeen.
- Jos lapsesi on raskaana, epäilee olevansa raskaana tai jos lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy hänen lääkäriltään neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Huliota saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saa adalimumabihoitoa.
- Huliota voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos lapsesi käytti Huliota raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Huliota raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. Varoitukset ja varotoimet)

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia

Yksi Hulio-injektiopullo sisältää 38,2 mg sorbitolia. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi tai jos lapsellasi on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lapsesi lääkärille ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä lapsellesi.

Tämä lääke sisältää myös alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hulio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma ohjeiden suhteen tai sinulla on kysyttävää. Lääkäri voi määrätä toisen vahvuista Huliota, jos lapsesi tarvitsee eri annoksen.

Moninivelistä lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavat lapset ja nuoret

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 40 kg:
Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 40 kg tai enemmän:
Tavanomainen annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla tai nuorilla

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

Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko.

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

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla (12–17-vuotiaat, paino vähintään 30 kg)

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

On suositeltavaa, että oireilevat alueet käsitellään päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella Hulio-hoidon aikana.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Hulio-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Hulio-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 30 kg:

Tavanomainen Hulio-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen suositusannoksen aloitusta.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:

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

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

Apteekissa on saatavilla myös 40 mg esitäytetty kynä ja 40 mg esitäytetty ruisku potilaille, joille on määrätty täysi 40 mg:n Hulio-annos.

Antotapa ja antoreitti

Hulio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Hulion pistämiseen annetaan käyttöohjeissa.

Jos käytät enemmän Hulio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Huliota lapseesi vahingossa useammin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lapsesi lääkäriin tai apteekkiin ja kerro, että lapsesi on saanut enemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus tai lääke aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Hulio-valmistetta

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

Jos lapsesi lopettaa Hulio-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Hulio-hoito tulee keskustella lapsesi lääkärin kanssa. Lapsesi oireet voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi 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 4 kuukauden päästä tai kauemmin viimeisen Hulio-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasisuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- kalpea iho, heitehuimaus, pitkittynyt kuume, mustelmien ja verenvuotojen herkempi ilmaantuminen.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriön merkkejä, kuten pistelyä, tunnettomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta;
- ihosyövän merkkejä, kuten kyhmy tai avoin haava, joka ei parane kunnolla;
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

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

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

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

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

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistoinfektiot (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- lievät allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmän/silmäluomen tulehdus tai turvotus
- kiertoaiheisuus (tunne, että huone kieppuu)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- mustelmanmuodostus
- kutiava ihottuma
- kutina, ihotulehdus (myös ekseema)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (punoittava, hilseilevä iho)

- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt haavojen paraneminen.

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

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- melanooma
- lymfooma (imukudossyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- nesteen kertyminen keuhkopussinonteloon
- haimatulehdus
- nielemisvaikeudet
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasva kertyy maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

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

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänkohtaus (sydänpysähdys)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)

- ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus)
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- tulehduksellinen ihottuma
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen verisyöpä);
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi);
- kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina;
- maksan vajaatoiminta;
- ihottuman, johon liittyy lihasteikkoutta, paheneminen
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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. Hulio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hulio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat mononatriumglutamaatti, sorbitoli, metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 – Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Hulio 40 mg injektioneite, liuos (injektio) on pakattu injektiopulloihin. Se on steriili liuos, jossa on 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleaa ruskeankeltaista liuosta.

Hulio-injektiopullo on lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa. Yhdessä Hulio-pakkauksessa on 1 tai 2 koteloa, joissa kussakin on 1 injektiopullo, 1 steriili injektioruisku, 1 steriili neula, 1 steriili injektiopullon liitin sekä 2 desinfiointipyyhettä.

Huliota on saatavilla myös esitäytetyssä ruiskussa tai esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

Valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Portugal

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Käyttöohjeet

Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lapsesi lääkäri, sairaanhoitaja tai muu hoitohenkilökunta neuvoo sinulle pistoksen valmistelun ja pistämistekniikan. He myös kertovat lapselle annettavan lääkemäärän.

Älä yritä pistää lapsen lääkettä ennen kuin varmasti osaat valmistella ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai hoitaja.

Yksi injektiopullo sisältää yhden 40 mg:n annoksen adalimumabia.

Hulio-liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa tai injektiopullossa.

Hulion pistämispäivä(t) kannattaa merkitä muistiin kalenteriin tai päiväkirjaan, jotta muistaisit, milloin pistos pitää antaa.

Ennen aloitusta

Varmista, että tiedät, miten suuri annos lapselle on määrätty. Jos et tiedä annosta, **ÄLÄ JATKA LÄÄKKEEN ANTOA**, vaan pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Etsi rauhallinen ja hyvin valaistu tila, jossa on puhdas ja tasainen työskentelyalusta. Kerää esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet.

Tarvittavat välineet:

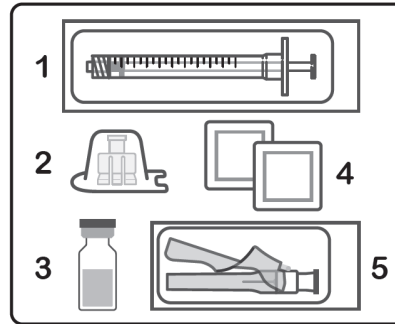
- 1 kotelo, jossa lapsille tarkoitettu Hulio-injektiopullo
- 1 erityissäiliö teräville ja viiltäville jätteille (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 harsotaitos tai vanutuppo (ei mukana Hulio-pakkauksessa)

Jos sinulla ei ole kaikkia tarvittavia välineitä, käänny sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Hulio-injektion valmistelu

Kussakin yhden injektiopullon sisältävässä Hulio-kotelossa on:

- 1 ruisku (1)
- 1 injektiopullon liitin (2)
- 1 injektiopullo Hulio-liuosta (3)
- 2 desinfiointipyyhettä (4)
- 1 neula (5)



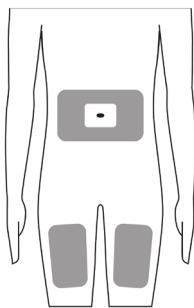
Hulio-pakkaukset säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) käyttöhetkeen asti.

- Ota kerta-annosinjektiopullon sisältävä Hulio-kotelo jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, jotta sen sisältö lämpenee huoneenlämpöiseksi. Jos pakkaukseen jää vielä toinen Hulio-kotelo myöhempää käyttöä varten, vie se heti takaisin jääkaappiin.
 - ÄLÄ lämmitä Huliota millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
 - ÄLÄ laita injektiopulloa takaisin jääkaappiin, jos se on jo huoneenlämpöistä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on painettu injektiopulloon.
 - ÄLÄ käytä injektiopulloa viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että injektiopullossa oleva liuos on kirkasta, väritöntä ja että siinä ei ole hiukkasia.
 - ÄLÄ käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa, värjäntynyt tai siinä on hiukkasia.

Pistosvaiheet

Noudata seuraavia vaihteita huolellisesti joka kerta, kun annat Hulio-pistoksen:

Vaihe 1 – Pistoskohdan valinta ja valmistelu



Vatsa tai etureidet

Hulio on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle etureiteen tai vatsaan.

Älä käytä samaa pistoskohtaa kuin edellisellä kerralla. Uuden pistoskohdan tulee olla vähintään 3 cm päässä aikaisemmasta pistoskohdasta.

Jos pistät pistoksen mahaan, katso että pistoskohdan etäisyys navasta on vähintään 5 cm.

- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on punoitusta, kovettuma, mustelmia tai arkuutta.
- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on arpia tai raskausarpia.

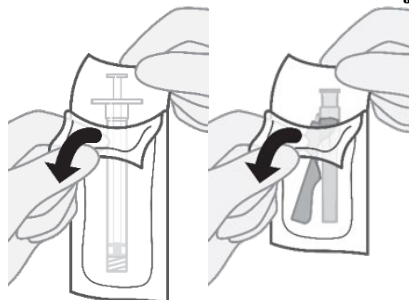
- Jos lapsella on psoriaasi, ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on koholla olevia, paksuja, punaisia tai hilseileviä läikkiä tai leesioita.
- ÄLÄ pistä vaatteiden läpi. Kääri ylös vaatteet, jotka voivat joutua kosketuksiin pistoskohdan kanssa.

Vaihe 2 – Pese kädet

Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

Hulio-annoksen valmistelu pistosta varten

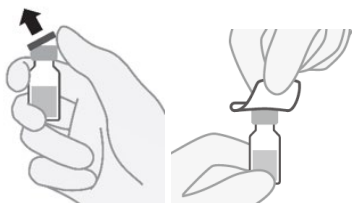
Vaihe 3 – Avaa osittain ruiskun ja neulan sisältävät pakkaukset



Avaa ruiskun sisältävä pakkaus osittain siitä päästä, joka on lähempänä valkoista mäntää. Avaa kirkasta muovia vain sen verran, että valkoinen mäntä tulee näkyviin, mutta ÄLÄ ota ruiskua pois pakkauksesta.

Avaa neulan sisältävä pakkaus osittain siitä päästä, joka on lähempänä keltaista ruiskun yhdyskappaletta. Avaa kirkasta muovia vain sen verran, että keltainen yhdyskappale tulee näkyviin, mutta ÄLÄ ota neulaa pois pakkauksesta.

Vaihe 4 – Avaa injektiopullon korkki ja pyyhi tulppa

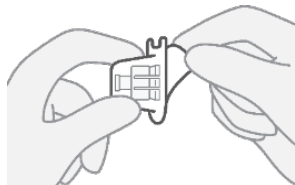


Irrota injektiopullon valkoinen muovikorkki niin, että injektiopullon tulppa tulee näkyviin.

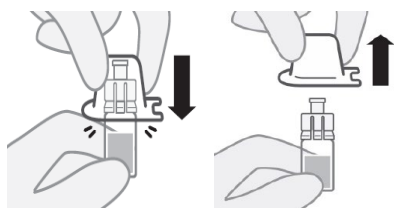
Pyyhi injektiopullon tulppa toisella desinfiointipyyhkeellä ja aseta injektiopullo tasaiselle alustalle.

- ÄLÄ kosketa injektiopullon tulppaa sen jälkeen, kun olet pyyhkinyt sen desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 5 – Kiinnitä liitin injektiopulloon



Poista injektiopullon liittimen pakkauksen suojakalvo, mutta älä ota sitä ulos pakkauksesta.

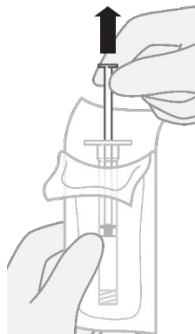


Kiinnitä edelleen kirkkaassa pakkauksessaan oleva liitin injektiopullon tulppaan painamalla sitä alaspäin, kunnes liitin naksahtaa paikoilleen.

Kun olet varma, että liitin on kiinnittynyt injektiopulloon, voit nostaa pakkauksen pois.

Aseta yhdistetyt injektiopullo ja liitin varovaisesti tasaiselle työtasolle. Varmista, että injektiopullo ei kaadu.

Vaihe 6 – Vedä mäntää annoksen kohdalle + 0,1 ml

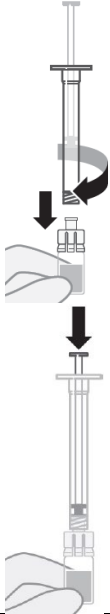


Pidä kiinni ruiskun pakkauksesta ja vedä männän valkoista tappia HITAASTI ulos 0,1 ml määrättyä annosta pidemmälle (jos esimerkiksi määrätty annos on 0,5 ml, vedä männän valkoista tappia ulos 0,6 ml merkkiin asti).

Männän valkoista tappia EI SAA vetää kokonaan ulos ruiskusta.

- Jos vedät valkoisen männän kokonaan ulos ruiskusta, hävitä ruisku ja pyydä Hulion toimittaneesta apteekista uusi ruisku. ÄLÄ yritä asettaa valkoista mäntää uudelleen paikoilleen.

Vaihe 7 – Kiinnitä ruisku liittimeen ja paina mäntää



Pitele ruiskua alueelta, johon on merkitty annosväli, ja vedä ruisku pakkauksesta.

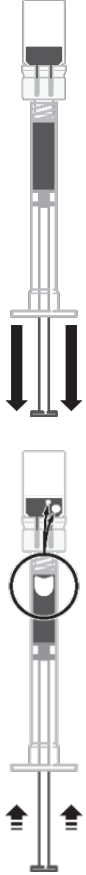
- ÄLÄ pitele ruiskua valkoisesta männästä.

Aseta ruiskun kärki injektiopullon liittimeen ja kierrä myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni.

- ÄLÄ kiristä liikaa.

Paina mäntä pohjaan asti. Tämä on tärkeää, jotta saat oikean annoksen.

Vaihe 8 – Vedä mäntää siirtääksesi annoksen + 0,1 ml



Pida valkoista mäntää pohjaan painettuna ja käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin.

Vedä mäntää HITAASTI siirtääksesi Hulio-liuoksen ruiskuun. Vedä mäntä 0,1 ml lapselle määrättyä annosta pidemmälle (esim. jos määrätty annos on 0,5 ml, vedä mäntää ulos 0,6 ml merkkiin asti).

Annos korjataan jäljempänä määrättyä annosta vastaavaksi.

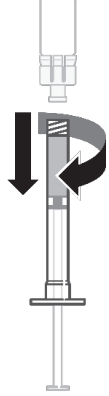
Jos ruiskussa on ilmakuplia, paina mäntä pohjaan asti, jolloin lääkeneste puristuu takaisin injektiopulloon.

Toista tämä vaihe vetääksesi liuoksen takaisin ruiskuun vetämällä mäntää HITAASTI.

Jos liuoksessa näkyy ilmakuplia, tämän vaiheen voi toistaa enintään 3 kertaa.

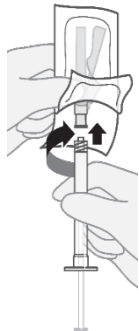
- ÄLÄ pitele ruiskua männän tapista.
- ÄLÄ ravista ruiskua.
- Jos vedät valkoisen männän kokonaan ulos ruiskusta, hävitä ruisku ja pyydä Hulion toimittaneesta apteekista uusi ruisku. ÄLÄ yritä asettaa valkoista mäntää uudelleen paikoilleen.

Vaihe 9 – Irrota ruisku liittimestä ja kiinnitä neula



Irrota injektiopullon liitin kiertämällä se irti ruiskusta.

- ÄLÄ kosketa ruiskun kärkeä.
- ÄLÄ pitele ruiskua valkoisesta männästä.

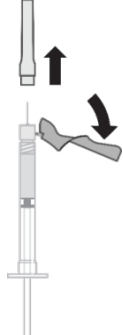


Kiinnitä neula ruiskuun asettamalla ruiskun kärki neulassa olevaan keltaiseen ruiskun yhdyskappaleeseen. Kierrä ruiskua, kunnes neula on tiukasti kiinni.

- Kun ruisku on tiukasti kiinni neulassa, poista kirkas neulan pakkaus.

Annoksen valmistelu

Vaihe 10 – Käännä neulan vaaleanpunainen suojus alas ja poista neulansuojus



Pidä ruiskua neula ylöspäin.

Käännä neulan vaaleanpunainen suojus alas ja poista neulansuojus vetämällä sitä suoraan ylöspäin. ÄLÄ käännä neulansuojusta.

- ÄLÄ kosketa neulaa.
- ÄLÄ laita neulansuojusta takaisin neulan päälle.

Vaihe 11 – Tarkista ja aseta määrätty annos

Pitele ruiskua silmien korkeudella neula ylöspäin osoittaen niin, että näet lääkemäärän selvästi.

Tarkista uudelleen lääkemääräyksestä, miten suuri annos on määrätty.

Paina mäntää varovasti ruiskuun, kunnes ruiskussa on määrätty annos lääkenestettä. Männän tappia painettaessa neulasta voi valua nestettä. Varo ruiskuttamasta lääkenestettä silmääsi.

Aseta ruisku varovasti puhtaalle, tasaiselle pinnalle.

- ÄLÄ pyyhi neulaa tai ruiskua.

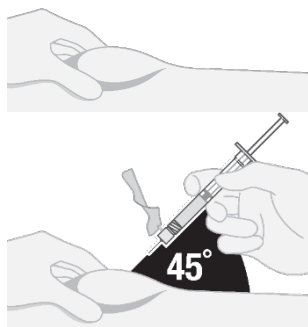
Hulion pistäminen

Vaihe 12 – Valmistele pistoskohta

Puhdista pistoskohta toisella desinfiointipyyhkeellä.

- Anna ihon kuivua itsestään, älä puhalla.
- ÄLÄ koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

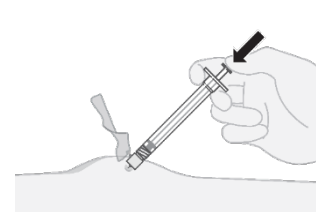
Vaihe 13 – Purista pistoskohtaa



Tartu varovasti puhdistettuun ihoalueeseen ja säilytä luja ote.

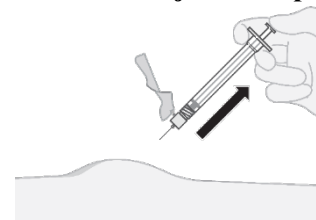
Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45-asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.

Vaihe 14 – Pistä liuos painamalla mäntää



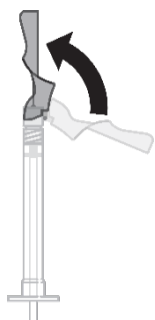
Päästä kädessä olevasta ihosta irti.
Pistä Hulo-liuos painamalla männän valkoista tappia sisään, kunnes ruisku on tyhjä.

Vaihe 15 – Injektion lopetus, ruiskun irrotus, suojuksen asetus



Kun ruisku on tyhjä, vedä ruisku ja neula ihosta.
Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle muutamaksi sekunniksi, jos pistoskohdassa on pientä verenvuotoa.

- ÄLÄ hiero pistokohtaa.



Käännä neulan vaaleanpunainen suojus varovasti neulan päälle ja napsauta se paikalleen. Laske ruisku ja siinä kiinni oleva neula työtasolle.

- ÄLÄ pane neulan kirkasta suojusta takaisin paikoilleen.

Tarvikkeiden hävittäminen

Vaihe 16 – Hävitä ruisku ja neula

Kukin injektiopullo, ruisku, injektiopullon liitin ja neula on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Niitä EI SAA KOSKAAN käyttää uudelleen.

Pane käytetty ruisku, neula, injektiopullo ja injektiopullon liitin terävän ja viiltävän jätteen erityissäiliöön käytön jälkeen.

- ÄLÄ hävitä erityissäiliötä tavallisen talousjätteen mukana.
- ÄLÄ kierrätä erityissäiliötä.
- Pidä erityissäiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Hävitä kaikki muut käytetyt tarvikkeet ja tyhjät pakkaukset tavallisen talousjätteen mukana.



Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaan muistutuskortin, jossa on tärkeitä turvallisuusohjeita, joista sinun on oltava tietoinen ennen Hulio-hoitoa ja sen aikana. Pidä tämä potilaan muistutuskortti aina mukana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Hulio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hulio-valmistetta
3. Miten Hulio-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hulio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään

Hulion vaikuttava aine on adalimumabi, joka on kehon immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Huliota käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- HS-tauti
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla.

Hulion vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF α) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF α :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF α -proteiiniin Hulio vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Huliota käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Huliota.

Huliota voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoidoa.

Hulio voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Huliota käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Huliota voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka yleensä puhkeavat lapsuudessa.

Huliota käytetään hoitona moniniveliseen lastenreumaan 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille sekä entesiitteihin liittyvässä niveltulehduksessa 6–17-vuotiaalle lapsille ja nuorille. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Huliota moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Huliota käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Hulio-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Huliota käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Hulio voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Huliota käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Huliota käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille iholle annosteltavat lääkkeet ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet

(absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Huliota käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Hulio voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Sinulle saatetaan ensin määrätä muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan Huliota.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Huliota käytetään Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, sinulle annetaan Hulio-hoitoa Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Huliota käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Huliota sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Hulio toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Huliota käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- 2–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hulio-valmistetta

Älä käytä Hulio-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Hulio-valmistetta.

Allerginen reaktio

Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Hulion käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus jossakin kehon osassa (esim. säärihaava), neuvottele lääkärin kanssa ennen Hulion käytön aloittamista. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Voit saada infektioita helpommin Hulio-hoidon aikana. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojesi toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavalliset mikrobi-infektiot ja verenmyrkytys. Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkäri voi suositella Hulion väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Hulio-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia 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 kirjata potilaan muistutuskorttiin. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olisit saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu/toistuvat infektiot

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajilla. Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Hulio-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Hulio-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärille, että käytät Huliota. Lääkäri voi suositella Hulio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerroksiin, kuten MS-tauti), lääkäri päättää sopiiko Hulio-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.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä bakteereja tai viruksia, jotka voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Hulio-valmisteen käytön aikana.
- Kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin saat mitään rokotteita.
- On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotosuohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Hulio-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Hulio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Hulio-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Hulio-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Huliota, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli sinulla ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai näytät hyvin kalpealta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemiaan (syöpiä, jotka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen). Jos käytät Huliota, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa tiettyä, vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos käytät atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Hulio-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen kehittyi uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin adalimumabi -hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Huliota moninivelisen lastenreuman tai kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon alle 2-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota enteesiitteihin liittyvän niveltulehduksen tai Crohnin taudin hoitoon alle 6-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota läiskäpsoriaasin hoitoon alle 4-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota HS-taudin hoitoon alle 12-vuotiaille lapsille.
- Älä käytä 40 mg esitätettyä ruiskua, jos määrätty annos on muu kuin 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Hulio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Et saa käyttää Huliota anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Hulion ja anakinran tai abataseptin yhdistämisistä ei suositella mahdollisesti kohonneen infektioriskin (kuten vakavat infektiot tai muut mahdolliset farmakologiset yhteisvaikutukset) vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Huliota voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulio-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Hulio-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Huliota saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Huliota voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytit Huliota raskaana ollessasi, vauvalla voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Huliota raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hulio voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Hulion ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia

Yksi Hulio -esitätetty ruisku sisältää 38,2 mg sorbitolia. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä sinulle (tai lapsellesi).

Tämä lääke sisältää myös alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitätetty ruisku eli sen voidaan

sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hulio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri voi määrätä toisen vahvuista Huliota, jos tarvitset eri annoksen.

Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tavanomainen annos näitä sairauksia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Hulion käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Huliota voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Hulion lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Huliota viikottain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelistä lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavat lapset ja nuoret

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Hulion käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla tai nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annoksia kerran viikossa tai 80 mg annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino vähintään 30 kg

Suosittu Hulio-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että oireilevat alueet käsitellään päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 40 kg:

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 40 kg tai enemmän:

Tavanomainen annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Potilaan on käytettävä Hulio 20 mg injektionestettä esitäytetyssä ruiskussa tai 40 mg/0,8 ml injektiopulloa, jos hän tarvitsee pienemmän annoksen kuin 40 mg.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä

päivänä) ja 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Hulio-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Hulio-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Silmän takaosan ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Hulion käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Hulio-valmisteen kanssa. Hulio voidaan antaa myös yksistään.

Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 30 kg:

Tavanomainen Hulio-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen suositusannoksen aloitusta.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:

Tavanomainen Hulio-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Apteekissa on saatavilla myös Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa sekä injektio-pullossa oleva Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos, potilaille, joille on määrätty pienempi kuin 40 mg:n annos.

Antotapa ja antoreitti

Hulio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Hulion pistämiseen annetaan käyttöohjeissa.

Jos käytät enemmän Hulio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Huliota vahingossa useammin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Hulio-valmistetta

Jos unohdat pistää pistoksen, pistä Hulio-annos heti, kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Hulio-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Hulio-hoito 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 4 kuukauden päästä tai kauemmin viimeisen Hulio-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasiuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- kalpea iho, heitehuimaus, pitkittynyt kuume, mustelmien ja verenvuotojen herkempi ilmaantuminen.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriön merkkejä, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta;
- ihosyövän merkkejä, kuten kyhmy tai avoin haava, joka ei parane kunnolla;
- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, nielutulehdus, keuhkokuume)
- muutokset veriarvoissa
- päänsärky

- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistoinfektiot (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- lievät allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmän/silmäluomen tulehdus tai turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että huone kieppuu)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- mustelmanmuodostus
- kutiava ihottuma
- kutina, ihotulehdus (myös ekseema)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (punoittava, hilseilevä iho)
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihitalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt haavojen paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta):

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- melanooma
- lymfooma (imukudossyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- nesteen kertyminen keuhkopussinonteloon
- haimatulehdus
- nielemisvaikeudet
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasva kertyy maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta):

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänkohtaus (sydänpysähdys)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus)
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- tulehduksellinen ihottuma
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- ihottuman, johon liittyy lihasheikkoutta, paheneminen
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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. Hulio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa/kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen Hulio -esitötetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 8 viikkoa – huolehdihan, että se on suojattu valolta. Kun ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista säilytettäväksi huoneenlämmössä, on se **käytettävä 8 viikon sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hulio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat mononatriumglutamaatti, sorbitoli, metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 – Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Hulio 40 mg injektioneste, liuos (injektio) on pakattu esitötettyyn ruiskuun. Se on steriili liuos, jossa on 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleaa ruskeankeltaista liuosta.

Hulio -esitötetty ruisku on muovinen ruisku, jossa on tulppa ja neula, jossa on neulansuojus. Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitötettyä ruiskua ja 2, 2, 4 tai 6 desinfiointipyyhettä. Kaikkia pakkaukkoja ei välttämättä ole myynnissä. Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitötettyä ruiskua.

Huliota on saatavilla myös lapsille tarkoitettussa injektioapullossa, tai esitötetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

Valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri, sairaanhoitaja tai muu hoitohenkilökunta näyttää sinulle, miten Hulio-esitäytettyä ruiskua käytetään. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos et ymmärrä jotain kohtaa.

Älä yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistella ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai hoitaja.

Kukin esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten ja sisältää yhden 40 mg:n annoksen adalimumabia.

Hulio-liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Hulion pistämispäivä(t) kannattaa merkitä muistiin kalenteriin tai päiväkirjaan, jotta muistaisit, milloin pistos pitää antaa.

Ennen aloitusta

Etsi rauhallinen ja hyvin valaistu tila, jossa on puhdas ja tasainen työskentelyalusta. Kerää esiin kaikki pistoksen antamista tai saamista varten tarvittavat välineet.

Tarvittavat välineet:

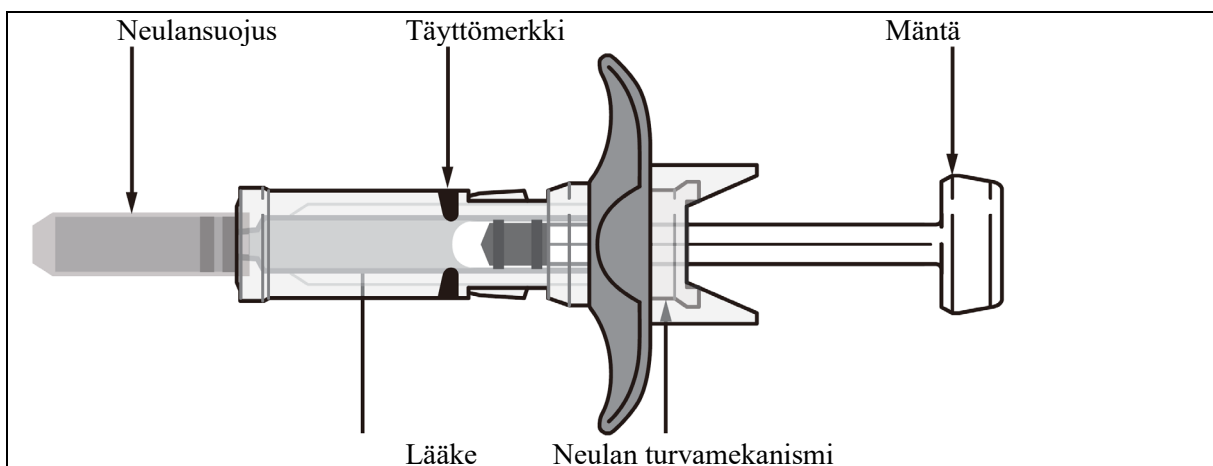
- 1 esitäytetty ruisku
- 1 desinfiointipyyhe (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 erityissäiliö teräville ja viiltäville jätteille (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 harsotaitos tai vanutuppo (ei mukana Hulio-pakkauksessa)

Jos sinulla ei ole kaikkia tarvittavia välineitä, käänny sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Esitäytetyn ruiskun valmistelu

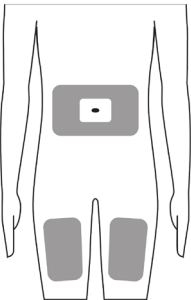
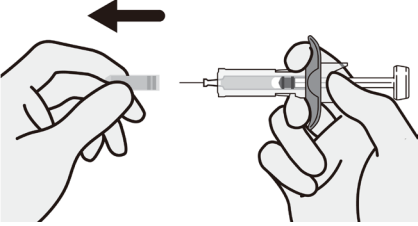
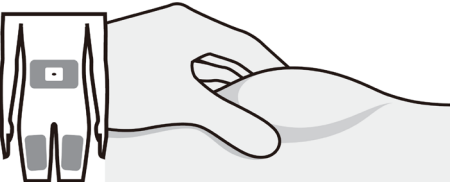
Esitäytetyt ruiskut säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C).

- Ota yksittäinen esitäytetty ruisku jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, jotta sen sisältö lämpenee huoneenlämpöiseksi.
 - ÄLÄ lämmitä sitä millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
 - ÄLÄ laita ruiskua takaisin jääkaappiin, jos se on jo huoneenlämpöistä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on painettu ruiskuun.
 - ÄLÄ käytä ruiskua viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Varmista, että ruiskussa oleva lääke on täyttömerkin kohdalla tai lähellä sitä (ravista kevyesti, jos et näe lääketä) ja että liuos on kirkasta, väritöntä ja että siinä ei ole hiukkasia.
 - ÄLÄ käytä ruiskua, jos lääke ei ole täyttömerkin lähellä.
 - ÄLÄ käytä ruiskua, jos liuos on sameaa, värjäntynyt tai siinä on hiukkasia.

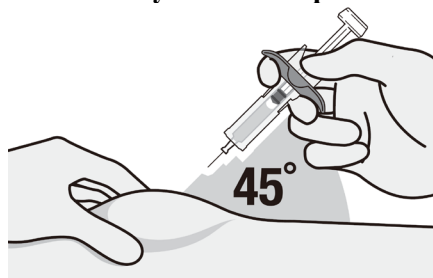


Pistosvaiheet

Noudata seuraavia vaihteita huolellisesti joka kerta, kun käytät Hulio -esitäytettyä ruiskua:

<p>Vaihe 1 – Pistoskohdan valinta ja valmistelu</p>  <p>Vatsa tai etureidet</p>	<p>Hulio -esitäytetty ruisku on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Se pistetään etureiteen tai vatsaan.</p> <p>Älä käytä samaa pistoskohtaa kuin edellisellä kerralla. Uuden pistoskohdan tulee olla vähintään 3 cm päässä aikaisemmasta pistoskohdasta.</p> <p>Jos pistät pistoksen mahaan, katso että pistoskohdan etäisyys navasta on vähintään 5 cm.</p> <ul style="list-style-type: none">• ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on punoitusta, kovettuma, mustelmia tai arkuutta.• ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on arpia tai raskausarpia.• Jos sinulla on psoriaasi, ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on koholla olevia, paksuja, punaisia tai hilseileviä läikkiä tai leesioita.• ÄLÄ pistä vaatteiden läpi. Kääri ylös vaatteet, jotka voivat joutua kosketuksiin pistoskohdan kanssa.
<p>Vaihe 2 – Pese kädet Pese kädet saippualla ja vedellä.</p>	
<p>Vaihe 3 – Valmistele pistoskohta Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.</p> <ul style="list-style-type: none">• Anna ihon kuivua itsestään, älä puhalla.• ÄLÄ koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.	
<p>Vaihe 4 – Poista neulansuojus</p> 	<p>Vedä neulansuojus suoraan pois ruiskusta. Neulasta voi valua muutama pisara nestettä, tämä on normaalia. Myös ilmakuplia voi näkyä.</p> <ul style="list-style-type: none">• ÄLÄ irrota neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään.• ÄLÄ väännä tai taivuta neulansuojusta irrotuksen aikana, sillä neula voi vahingoittua.• ÄLÄ kosketa tai vedä mäntää missään vaiheessa.• ÄLÄ laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. ÄLÄ koske neulaan sormillasi äläkä anna sen joutua kosketuksiin minkään kanssa.• ÄLÄ poista ilmakuplia.• ÄLÄ käytä esitäytettyä ruiskua, jos se putoaa neulansuojuksen poistamisen jälkeen.
<p>Vaihe 5 – Purista pistoskohtaa ja pidä siitä kiinni</p> 	<p>Purista ihoa kevyesti pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni.</p>

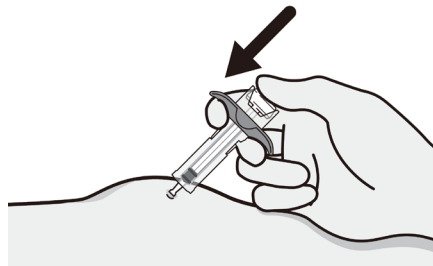
Vaihe 6 – Työnnä neula pistoskohtaan



Työnnä neula kokonaan ihon sisään noin 45-asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.

Kun työnnät neulan ihoon, varo ettei se osu ihosta kiinni pitäviin sormiin.

Vaihe 7 – Pistä Hulio

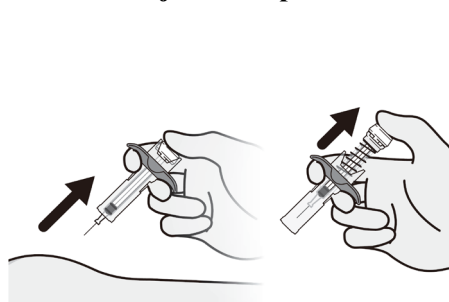


Kun neula on ihon sisässä, irrota ote pistoskohdasta.

Paina hitaasti mäntä kokonaan sisään, kunnes **koko lääke on pistetty** ja ruisku on tyhjä.

- Jos mäntä ei ole painettuna kokonaan sisään, neulan peittävä turvamekanismi ei aktivoidu myöhemmin.
- ÄLÄ liikuta, väännä tai kierrä ruiskua pistämisen aikana.

Vaihe 8 – Injektion lopetus, irrota ruisku



Vedä ruisku pistoskohdasta samassa kulmassa kuin työntäessä ja siirrä peukalo pois männän päältä.

Jokaisessa esitetyssä ruiskussa on turvamekanismi, joka laukeaa ja peittää neulan kun mäntä on vapautettu. Jos neula ei peity, laita käytetty ruisku varoen terävien jätteiden säiliöön vahinkojen välttämiseksi.

Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle muutamaksi sekunniksi, jos pistoskohdassa on pientä verenvuotoa – ÄLÄ hiero pistoskohtaa. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Vaihe 9 – Hävitä ruisku ja suojus

Hävitä käytetty ruisku ja suojus hyväksytyyn terävien jätteiden erityissäiliöön.

Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten täysinäinen terävien jätteiden erityissäiliö hävitetään oikein.

- ÄLÄ käytä ruiskua uudelleen.
- ÄLÄ laita suojusta takaisin neulan päälle.
- ÄLÄ hävitä erityissäiliötä tavallisen talousjätteen mukana.
- ÄLÄ kierrätä erityissäiliötä.
- Pidä erityissäiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.



Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hulio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaan muistutuskortin, jossa on tärkeitä turvallisuusohjeita, joista sinun on oltava tietoinen ennen Hulio-hoitoa ja sen aikana. Pidä tämä potilaan muistutuskortti aina mukana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Hulio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hulio-valmistetta
3. Miten Hulio-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hulio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Hulio on ja mihin sitä käytetään

Hulion vaikuttava aine on adalimumabi, joka on kehon immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Huliota käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- HS-tauti
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla.

Hulion vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF α) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF α :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF α -proteiiniin Hulio vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Huliota käytetään aikuisilla nivelreuman hoitoon. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Huliota.

Huliota voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoidoa.

Hulio voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Huliota käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Huliota voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka yleensä puhkeavat lapsuudessa.

Huliota käytetään hoitona moniniveliseen lastenreumaan 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille sekä entesiitteihin liittyvässä niveltulehduksessa 6–17-vuotiaalle lapsille ja nuorille. Saat ehkä ensin muita sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Huliota moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärangasta ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Huliota käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärangasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärangasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Hulio-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Huliota käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Hulio voi hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Huliota käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Huliota käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille iholle annosteltavat lääkkeet ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet

(absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Huliota käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Hulio voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Sinulle saatetaan ensin määrätä muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan Huliota.

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Huliota käytetään Crohnin taudin hoitoon aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, sinulle annetaan Hulio-hoitoa Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Huliota käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Huliota sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin. Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Hulio toimii vähentäen tätä tulehdusta.

Huliota käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- 2–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hulio-valmistetta

Älä käytä Hulio-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Hulio-valmistetta.

Allerginen reaktio

Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Hulion käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tulehdus tai tulehdus jossakin kehon osassa (esim. säärihaava), neuvottele lääkärin kanssa ennen Hulion käytön aloittamista. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Voit saada infektioita helpommin Hulio-hoidon aikana. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojesi toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavalliset mikrobi-infektiot ja verenmyrkytys. Joskus harvoin nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle tulee oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkäri voi suositella Hulion väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Hulio-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska adalimumabia 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 kirjata potilaan muistutuskorttiin. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet aikaisemmin sairastanut tuberkuloosin tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olisit saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu/toistuvat infektiot

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioidoosia tai blastomykoosia, esiintyy yleisesti.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio tai jos epäilet, että voit saada HBV-tartunnan. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-tulehduksen uudelleen tämän viruksen kantajissa. Joskus harvoissa tapauksissa, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi olla hengenvaarallista.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Hulio-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Hulio-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Jos joudut leikkaukseen tai hammashoitoon, ilmoita lääkärille, että käytät Huliota. Lääkäri voi suositella Hulio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermojen ympärillä oleviin eristekerrokseen, kuten MS-tauti), lääkäri päättää sopiiko Hulo-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.

Rokotteet

- Tiedetyt rokotteet sisältävät eläviä mutta heikennettyjä bakteereja tai viruksia, jotka voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Hulo-valmisteen käytön aikana.
- Kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin saat mitään rokotteita.
- On suositeltavaa, että lapsille annetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki iänmukaiset rokotosuohjelmaan kuuluvat rokotukset ennen Hulo-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Hulo-valmistetta raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Hulo-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Hulo-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauva tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Huloa, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli sinulla ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita tai pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla on pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai näytät hyvin kalpealta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Erittäin harvoin adalimumabia tai muita TNF α -salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt tietyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi riski sairastua lymfoomaan (syöpä, joka vaikuttaa imukudokseen) ja leukemiaan (syöpiä, jotka vaikuttavat verisoluihin ja luuytimeen). Jos käytät Huloa, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa tiettyä, vakavaa lymfoomatyyppeä on havaittu joillakin adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos käytät atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia Hulo-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen kehittyy uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF α -salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF α -salpaajahoido sinulle.

Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin adalimumabi -hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa kutiavaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Lapset ja nuoret

- Älä anna Huliota moninivelisen lastenreuman tai kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon alle 2-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen tai Crohnin taudin hoitoon alle 6-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota läiskäpsoriaasin hoitoon alle 4-vuotiaille lapsille.
- Älä anna Huliota HS-taudin hoitoon alle 12-vuotiaille lapsille.
- Älä käytä 40 mg esitäytettyä kynää, jos määrätty annos on muu kuin 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Hulio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Et saa käyttää Huliota anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa. Hulion ja anakinran tai abataseptin yhdistämistä ei suositella mahdollisesti kohonneen infektioriskin (kuten vakavat infektiot tai muut mahdolliset farmakologiset yhteisvaikutukset) vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

Huliota voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet) sekä kortikosteroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Hulio-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Hulio-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Huliota saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama adalimumabihoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut adalimumabihoitoa.
- Huliota voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytit Huliota raskaana ollessasi, vauvalla voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Huliota raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hulio voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Hulion ottamisen jälkeen voi esiintyä kierto-ohumausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia

Yksi Hulio -esitötetty kynä sisältää 38,2 mg sorbitolia. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkäriillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä sinulle (tai lapsellesi).

Tämä lääke sisältää myös alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitötetty kynä eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hulio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri voi määrätä toisen vahvuista Huliota, jos tarvitset eri annoksen.

Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tavanomainen annos näitä sairauksia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Hulion käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Huliota voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Hulion lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Huliota viikottain tai 80 mg joka toinen viikko.

Moninivelistä lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Entesiitteihin liittyvää niveltulehdusta sairastavat lapset ja nuoret

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:
Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:
Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

Aikuisten psoriaasi

Psoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injeksiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Hulion käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin sinulle on määrätty. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Läiskäpsoriaasi lapsilla tai nuorilla

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg:

Hulio-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko.

4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:

Hulio-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annostus HS-taudin hoidossa on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg annos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg annoksia kerran viikossa tai 80 mg annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino vähintään 30 kg

Suosittu Hulio-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lapsesi lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että oireilevat alueet käsitellään päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen kahden viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 40 kg:

Tavanomainen annos on 40 mg aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi tihentää annosväliä niin, että lääkettä otetaan 20 mg joka viikko.

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 40 kg tai enemmän:

Tavanomainen annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Potilaan on käytettävä 20 mg injektioneustettä esitäytetyssä ruiskussa tai 40 mg injektiopulloa, jos hän tarvitsee pienemmän annoksen kuin 40 mg.

Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkäri voi suurentaa annostusta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg

Tavanomainen Hudio-annos on 80 mg aloitusannos (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg injektio) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän

Tavanomainen Hudio-annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

Silmän takaosan ei-infektioperäinen uveitti aikuisilla

Ei-infektioperäistä uveittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi injektiota yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Hudio käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Hudio-valmisteen kanssa. Hudio voidaan antaa myös yksistään.

Krooninen ei-infektioperäinen uveitti lapsilla ja nuorilla

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on alle 30 kg:

Tavanomainen Hudio-annos on 20 mg joka toinen viikko metotrekseenin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen suositusannoksen aloitusta.

2–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joiden paino on 30 kg tai enemmän:

Tavanomainen Hudio-annos on 40 mg joka toinen viikko metotrekseenin kanssa.

Lapsesi lääkäri voi määrätä myös 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

Apteekissa on saatavilla myös Hulio 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa sekä injektioapullossa oleva Hulio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos, potilaille, joille on määrätty pienempi kuin 40 mg:n annos.

Antotapa ja antoreitti

Hulio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Hulion pistämiseen annetaan käyttöohjeissa.

Jos käytät enemmän Hulio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Huliota vahingossa useammin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Hulio-valmistetta

Jos unohdat pistää pistoksen, pistä Hulio-annos heti, kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos lopetat Hulio-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Hulio-hoito 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 4 kuukauden päästä tai kauemmin viimeisen Hulio-pistoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan merkeistä:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- kalpea iho, heitehuimaus, pitkittynyt kuume, mustelmien ja verenvuotojen herkempi ilmaantuminen.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriön merkkejä, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta;
- ihosyövän merkkejä, kuten kyhmy tai avoin haava, joka ei parane kunnolla;

- verenkuvanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoiton yhteydessä esiintyneiden häirtavaikutusten merkkejä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, nielutulehdus, keuhkokuume)
- muutokset veriarvoissa
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistoinfektiot (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- lievät allergiset reaktiot (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmän/silmäluomen tulehdus tai turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että huone kieppuu)
- sydämentykytys;
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (veren kertyminen verisuonien ulkopuolelle)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- mustelmanmuodostus
- kutiava ihottuma
- kutina, ihotulehdus (myös ekseema)
- kynsien murtuminen

- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (punoittava, hilseilevä iho)
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiihtämäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt haavojen paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta):

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- melanooma
- lymfooma (imukudossyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- nesteen kertyminen keuhkopussinonteloon
- haimatulehdus
- nielemisvaikeudet
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasva kertyy maksasoluihin)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta):

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänkohtaus (sydänpysähdys)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolessa)

- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus)
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- tulehduksellinen ihottuma
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- heptospleeninen T-solulymfooma (harvinainen verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- ihottuman, johon liittyy lihasheikkoutta, pahaneminen
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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. Hulo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa/kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) yksittäinen Hulo esitötetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 8 viikkoa – huolehdi, että se on suojattu valolta. Kun kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista säilytettäväksi huoneenlämmössä, on se **käytettävä 8 viikon sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hulio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi.
- Muut aineet ovat mononatriumglutamaatti, sorbitoli, metioniini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 – Hulio sisältää natriumia ja sorbitolia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Hulio 40 mg injektioneste, liuos (injektio) on pakattu esitäytettyyn kynään. Se on steriili liuos, jossa on 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleaa ruskeankeltaista liuosta.

Hulio -esitäytetty kynä on muovinen kynä, jossa on tulppa ja neula, jossa on neulansuojus.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytettyä kynää ja 2, 2, 4 tai 6 desinfiointipyyhettä.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Huliota on saatavilla myös lapsille tarkoitettussa injektiopullossa, tai esitäytetyssä ruiskussa.

Myyntiluvan haltija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanti
D13 R20R

Valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε.
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri, sairaanhoitaja tai muu hoitohenkilökunta näyttää sinulle, miten Hulio-esitäytettyä kynää käytetään. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos et ymmärrä jotain kohtaa.

Älä yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistella ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai hoitaja.

Kukin esitäytetty kynä on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten ja sisältää yhden 40 mg:n annoksen adalimumabia.

Hulio-liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Hulion pistämispäivä(t) kannattaa merkitä muistiin kalenteriin tai päiväkirjaan, jotta muistaisit, milloin pistos pitää antaa.

Ennen aloitusta

Etsi rauhallinen ja hyvin valaistu tila, jossa on puhdas ja tasainen työskentelyalusta. Kerää esiin kaikki pistoksen antamista tai saamista varten tarvittavat välineet.

Tarvittavat välineet:

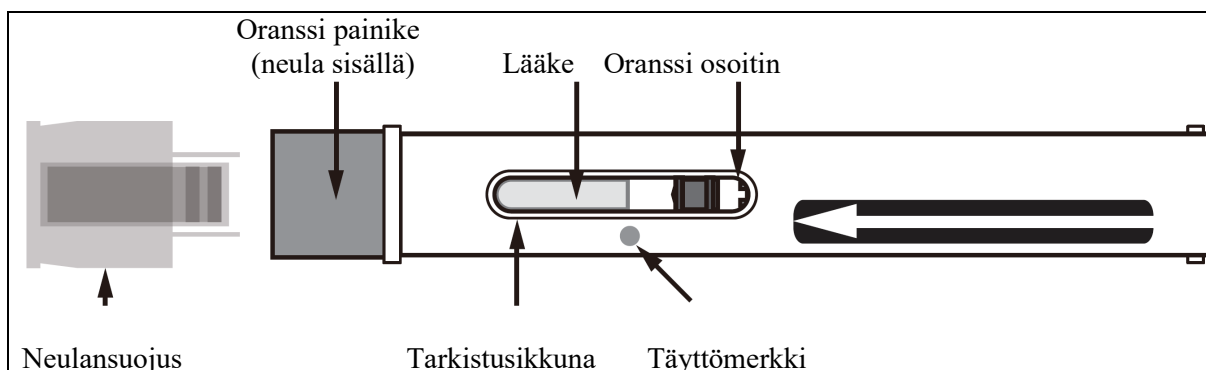
- 1 esitäytetty kynä
- 1 desinfiointipyyhe (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 erityissäiliö teräville ja viiltäville jätteille (ei mukana Hulio-pakkauksessa)
- 1 harsotaitos tai vanutuppo (ei mukana Hulio-pakkauksessa)

Jos sinulla ei ole kaikkia tarvittavia välineitä, käänny sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Esitäytetyn kynän valmistelu

Esitäytetyt kynät säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C).

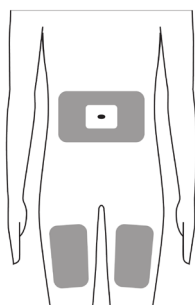
- Ota yksittäinen esitäytetty kynä jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, jotta sen sisältö lämpenee huoneenlämpöiseksi.
 - ÄLÄ lämmitä sitä millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi lämmitä kynää mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.
 - ÄLÄ laita kynää takaisin jääkaappiin, jos se on jo huoneenlämpöistä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on painettu kynään.
 - ÄLÄ käytä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Varmista tarkistusikkunasta, että kynässä oleva lääke on täyttömerkin kohdalla tai lähellä sitä (ravista kevyesti, jos et näe lääkettä) ja että liuos on kirkasta, väritöntä ja että siinä ei ole hiukkasia.
 - ÄLÄ käytä kynää, jos lääke ei ole täyttömerkin lähellä.
 - ÄLÄ käytä kynää, jos liuos on sameaa, värjäntynyttä tai siinä on hiukkasia.



Pistosvaiheet

Noudata seuraavia vaiheita huolellisesti joka kerta, kun pistät Hulo -esitäytetyllä kynällä:

Vaihe 1 – Pistoskohdan valinta ja valmistelu



Vatsa tai etureidet

Hulo -esitäytetty kynä on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Pistos annetaan etureiteen tai vatsaan.

Älä käytä samaa pistoskohtaa kuin edellisellä kerralla. Uuden pistoskohdan tulee olla vähintään 3 cm päässä aikaisemmasta pistoskohdasta.

Jos pistät pistoksen mahaan, katso että pistoskohdan etäisyys navasta on vähintään 5 cm.

- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on punoitusta, kovettuma, mustelmia tai arkuutta.
- ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on arpia tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, ÄLÄ pistä iholla kohtaan, jossa on koholla olevia, paksuja, punaisia tai hilseileviä läikkiä tai leesioita.
- ÄLÄ pistä vaatteiden läpi. Kääri ylös vaatteet, jotka voivat joutua kosketuksiin pistoskohdan kanssa.

Vaihe 2 – Pese kädet

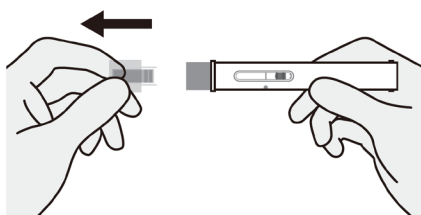
Pese kädet saippualla ja vedellä.

Vaihe 3 – Valmistele pistoskohta

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.

- Anna ihon kuivua itsestään, älä puhalla.
- ÄLÄ koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

Vaihe 4 – Poista neulansuojus kynästä

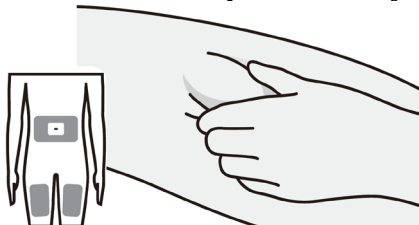


Vedä neulansuojus suoraan pois kynästä. Neulasta voi valua muutama pisara nestettä, tämä on normaalia. Myös ilmakuplia voi näkyä.

- ÄLÄ irrota neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään.
- Vedä neulansuojus suoraan pois kynästä, ÄLÄ väännä suojusta.
- ÄLÄ laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. Älä kosketa neulaa sormillasi äläkä anna neulan koskea mihinkään.

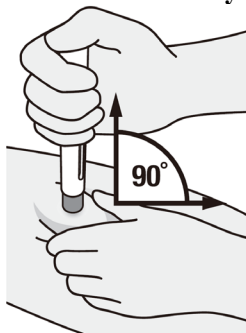
- ÄLÄ kosketa sormillasi oranssia painiketta (josta neula tulee ulos).
- ÄLÄ käytä kynää, jos se on tippunut kovalle alustalle. Kynän sisällä olevat osat ovat voineet rikkoutua.
- ÄLÄ käytä kynää, jos neulansuojus puuttuu tai ei ole kunnolla kiinni.

Vaihe 5 – Purista pistoskohtaa ja pidä siitä kiinni



Purista ihoa kevyesti pistoskohdasta niin, että se nousee poimulle, ja pidä tiukasti kiinni.

Vaihe 6 – Aseta kynä



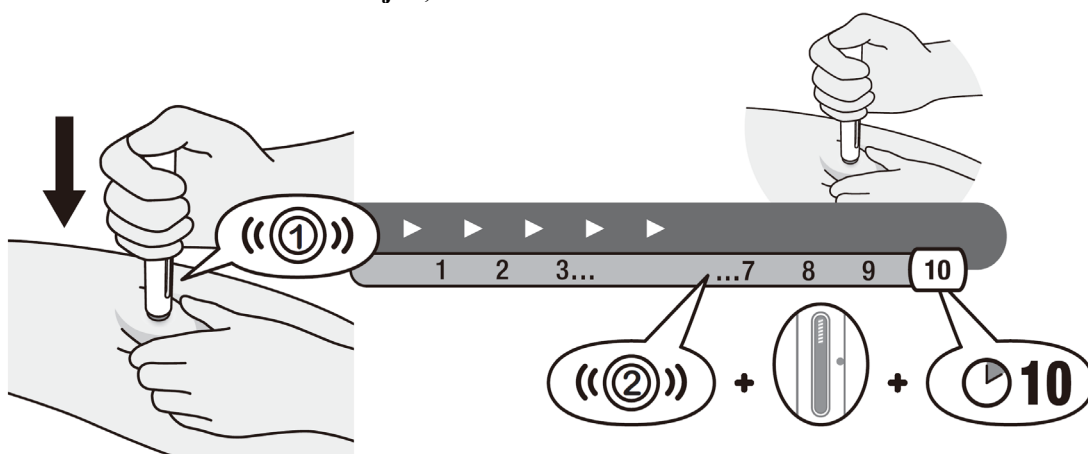
Aseta kynän päässä oleva oranssi painike pistoskohtaa vasten.

Pidä kynä 90 asteen kulmassa pistoskohdan ihoa vasten niin, että tarkistusikkuna näkyy.

Huolehdi, että kynä on ihossa niin, että pistos ei osu ihosta kiinni pitäviin sormiin.

Vaihe 7 – Aloita pistäminen

Vaihe 8 – Paina 10 sekunnin ajan, kunnes kuuluu toinen naksahdus



Vaihe 7

Paina kynän runko-osaa lujasti pistoskohdan ihoa vasten, jotta oranssi painike aktivoituu ja injektio käynnistyy.

Pitele kynää alas painettuna ensimmäisen naksahduksen jälkeen. Ensimmäinen naksahdus on merkki siitä, että injektio käynnistyy.

Tarkistusikkunassa näkyy oranssi osoitin, joka ilmaisee injektio etenemisen.

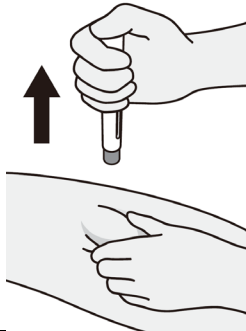
Vaihe 8

Pitele kynän runko-osaa paikallaan pistoskohdan ihoa vasten, kunnes yksi (tai kaikki) seuraavista kohdista on täyttynyt:

- kuuluu toinen naksahdus
- 10 sekuntia on kulunut
- oranssi osoitin on pysähtynyt ja täyttää kokonaan tarkistusikkunan.

- ÄLÄ liikuta, väännä tai kierrä kynää pistämisen aikana.

Vaihe 9 – Injektion lopetus, irrota kynä



Vedä kynä pistoskohdasta suoraan ylös.

Laita pistoksen jälkeen vanutuppo tai harsotaitos pistoskohdan päälle muutamaksi sekunniksi, jos pistoskohdassa on pientä verenvuotoa – ÄLÄ hiero pistoskohta. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Vaihe 10 – Hävitä kynä ja suojus

Hävitä käytetty kynä ja suojus hyväksytyyn terävien jätteiden erityissäiliöön.

Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten täysinäinen terävien jätteiden erityissäiliö hävitetään oikein.

- ÄLÄ käytä kynää uudelleen.
- ÄLÄ laita suojusta takaisin neulan päälle.
- ÄLÄ hävitä erityissäiliötä tavallisen talousjätteen mukana.
- ÄLÄ kierrätä erityissäiliötä.
- Pidä erityissäiliö aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

