LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Idacio-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

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

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Idacio 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. Idacio-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

Idacio 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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

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

Nivelpsoriaasi

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

Psoriaasi

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Idacio 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)

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Idacio-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Idacio-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Idacio-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

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

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

Annostus

Nivelreuma

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

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

Jos vaste Idacio-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.

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Idacio-hoidon keskeyttäminen

Idacio-hoito 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

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

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

Psoriaasi

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastaville aikuispotilaille suositeltava Idacio-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:n annosta joka toinen viikko (kaksi 40 mg injektiota samana päivänä). Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Idacio-hoidon aikana.

On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Idacio-hoidon aikana.

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

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Idacio-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).

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Idacio-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 Idacio-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 Idacio-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Idacio voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteessa, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja 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 ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

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

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja 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. Idacio-hoidon voi aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuositusten mukaisesti kahden viikon kuluttua Idacio-hoidon aloituksesta.

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja 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 Idacio-valmisteen suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Idacio-valmistetta annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Taulukko 1. Idacio-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 hoitoon.

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Idacio-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.

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)

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

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3. Idacio-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 uusintahoito Idacio-valmisteella on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja 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 adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

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

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Idacio-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 Idacio-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Idacio-hoidon aikana.

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

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

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

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Idacio-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Lasten ulseratiivinen koliitti

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

Taulukko 5. Idacio-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

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

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

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabi-valmistetta alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

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

Uveiitti lapsilla

Uveiittia sairastavien pediatristen potilaiden suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Idacio pistetään injektiona ihon alle.

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

Taulukko 6. Idacio-annos uveiittia sairastavilla pediatrisilla 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 Idacio-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpitohoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80 mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa adalimumabilatausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Idacio-valmistetta alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoitoon.

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Antotapa

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

Idacio-valmistetta on saatavilla myös muita vahvuuksia ja annostelumuotoja.

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 annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi.

Infektiot

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

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

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Idacio-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 Idacio-valmisteen antaminen on keskeytettävä välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Idacio-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisten lääkkeiden 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 Idacio-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

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

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

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

Profylaktista tuberkuloosihoitoa on harkittava ennen Idacio-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) Idacio-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 Idacion anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

<u>B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen</u>

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 Idacio-hoidon aloittamista.

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

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

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Idacio-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Idacio-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Idacio-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 Idacio-valmisteen antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu 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 Idacio-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 Idacio-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

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

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

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, 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 adalimumabihoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Idacio-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Idacio-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 pneumokokkirokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen 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. Idacio-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Idacio-valmisteen käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Idacio-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen

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

Adalimumabin ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNFα-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 Idacio-potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot atroplastiahoitoa vaativien adalimumabipotilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
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).

Idacio-valmisteen ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen).

Idacio-valmisteen ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

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

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

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet

adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 alahengitys-tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. *herpes simplex*, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. *Coccidioides*-infektiot, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti[1)]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko-kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Leukemia[1)]
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma[1)], merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)[1)], Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi[1)], vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia[1)]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
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, hematoomat
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia[1)], interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoahtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio[1)]
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi[1)]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama[1)]
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot,
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen[1)], autoimmuunihepatiitti[1)]
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta[1)]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)[1)], nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia, 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
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luusto- ja lihaskipu
	Yleiset	Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-fosfokinaasiarvot)
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
	Harvinaiset	Lupuksen kaltainen oireyhtymä[1)]
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria
	Melko harvinaiset	Nokturia

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

Adalimumabia 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 ekstrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin 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 markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

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

Maksa- ja sappitapahtumat

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen 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 ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 – < 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

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

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

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

Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

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

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

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x 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 infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Adalimumabihoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenivät

lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenivät adalimumabin antamisen jälkeen. Adalimumabia saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista 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 paksusuolessa, mukaan lukien TNFα:n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuissa potilaissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

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

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

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

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

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

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

siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko 10 vuoden ajan.

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

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä adalimumabia saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. 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]**	
	Lume/ MTX[c] n = 60	Adalimumabi[b]/ MTX[c] n = 63	Lume n = 110	Adalimumabi[b] n = 113	Lume/MTX[c] n = 200	Adalimumabi[b] /MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 kk kuluttua	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 kk kuluttua	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 kk kuluttua	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

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

Nivelreumatutkimuksissa I–IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin lumelääkeryhmässä. 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:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen. 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -

vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen. 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

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

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

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 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. Niistä 542:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

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

Radiologinen vaste

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

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

Taulukko 10
Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III

	Lume/ 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 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 modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin

potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, p < 0,001) tai pelkkää adalimumabia (50,7 %, p < 0,002 ja 44,5 %, p < 0,001).

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

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

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

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

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

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

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

Taulukko 12
Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (selkärankareumatutkimus I)
Merkkien ja oireiden väheneminen

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

***, ** Tilastollisesti merkitsevä $p < 0,001$; $< 0,01$ kaikissa adalimumabi/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla
[a] Assessments in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksessa nr-axSpA I arvioitiin potilaita, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimus nr-axSpA II oli hoidon keskeyttämistutkimus aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jotka saavuttivat remission avoimen adalimumabihoidon aikana.

Tutkimus nr-axSpA I

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

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkovaiheen jälkeen seurasi avoin

hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabihoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

Taulukko 13
Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

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

[a] Assessments of SpondyloArthritis international Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden
[e] n = 91 lume ja n = 87 adalimumabi
[f] herkkä CRP-määritys (mg/l)
[g] n = 73 lume ja n = 70 adalimumabi
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 lume ja adalimumabi
[j] n = 82 lume ja n = 85 adalimumabi
***, **, *: tilastollisesti merkitsevä, p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05. Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

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

Inflammaation esto

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

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

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

Tutkimus nr-axSpA II

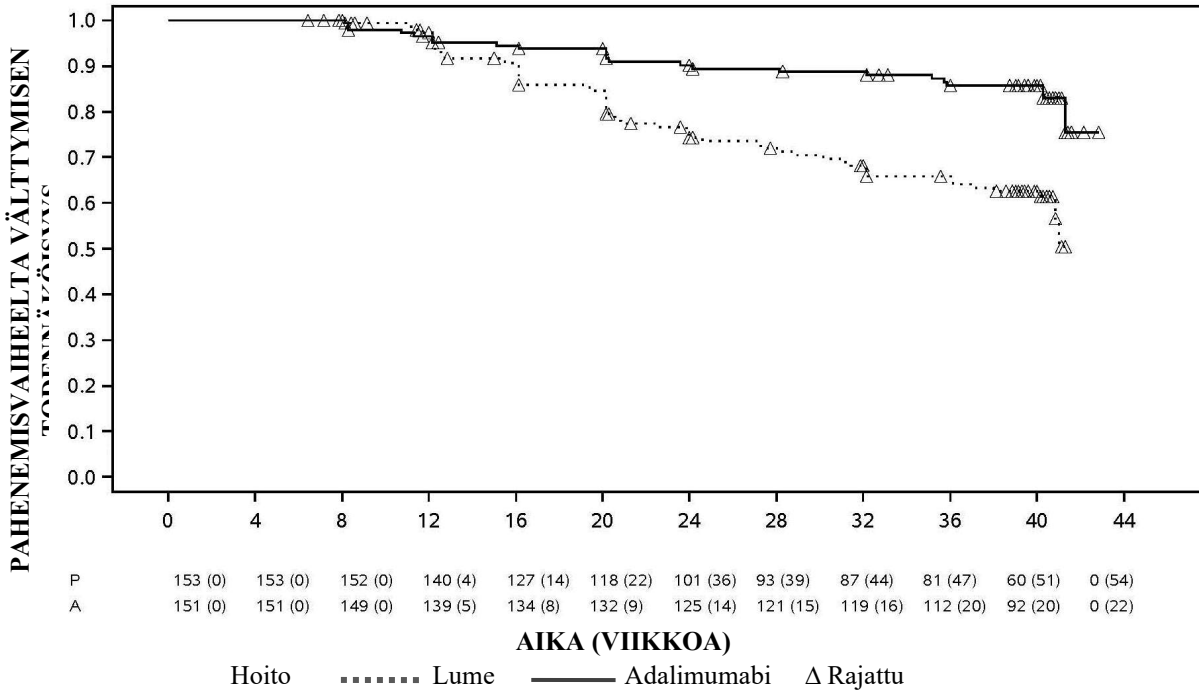
Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste ≥ 2 tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet

tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumabi 40 mg -hoitoa joka toinen viikko 28 viikon ajan.

Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N = 305) (ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

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

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



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

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

Tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana todettiin, että aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät viikkoon 68 mennessä tilastollisesti merkitsevästi useammin potilailla, jotka saivat jatkuvaa Idacio-hoitoa, 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] Assessment of SpondyloArthritis international Society
[b] Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS ≥ 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.

Idacio-valmisteen 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)

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

*** p < 0,001 kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa
* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa
N/A ei käytettävissä

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

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät kuvannettiin lähtötilanteessa viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko adalimumabia tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

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

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

Psoriaasi

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg 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 ≥ 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:n annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin ≥ PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa "lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), "keskivaikea” (48 %), "vaikea” (46 %) tai "hyvin vaikea” (6 %).

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

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

Taulukko 16
Psoriaasitutkimus I (REVEAL)
Tehotulokset 16 viikon kohdalla

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

[a] PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna
[b] $p < 0,001$ adalimumabi vs. Lumehoito

Taulukko 17
Psoriaasitutkimus II (CHAMPION)
Tehotulokset 16 viikon kohdalla

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

[a] $p < 0,001$ adalimumabi vs. lumehoito
[b] $p < 0,001$ adalimumabi vs. metotreksaatti
[c] $p < 0,01$ adalimumabi vs. lumehoito
[d] $p < 0,05$ adalimumabi vs. Metotreksaatti

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

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

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoitoa arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) 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 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 suurempi osa potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), saavutti lääkärin yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

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

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

Päätetapahtuma	Viikko 16 lumekontrolloitu		Viikko 26 lumekontrolloitu		Viikko 52 avoin jakso
	lume-lääke N = 108	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	lume-lääke N = 108	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F puhdas/melkein puhdas ja parannus ≥ 2 luokkaa (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prosentuaalinen muutos kaikissa sormenkynsissä NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0.001, adalimumabi *vs.* Lumelääke

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti 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 ja vaikeaa

hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

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

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

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

Kliininen vaste

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

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

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

[a] Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

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

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

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

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

Taulukko 20: Osuus potilaista[a], jotka saavuttivat HiSCR-vasteen[b] 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikoittaisen adalimumabihoidon jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)

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

[a] Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

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

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

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

Crohnin tauti

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

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

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

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

Taulukko 21
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

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

Kaikki p-arvot on saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-antagonistihoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22.

Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-antagonistihoidoista riippumatta.

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

Taulukko 22
Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

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

* $p < 0,001$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista
** $p < 0,02$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista
[a] Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Ulseratiivinen koliitti

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

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

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

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

Taulukossa 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 %*
Remissiossa ilman steroidihoitoa ≥ 90 vrk ajan [a]	6 % (N = 140)	13 % * (N = 150)
Viikot 8 ja 52		
Pitkäkestoinen vaste	12 %	24 %**
Pitkäkestoinen remissio	4 %	8 %*
Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen	11 %	19 %*

Kliininen remissio: Mayo-pisteet ≤ 2, kunkin osion pisteet ≤ 1
Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea ≥ 1 tai olla 0 tai 1.
*p < 0,05, adalimumabi vs. lume, 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 remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa ≥ 90 vuorokautta.

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

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

Sairaalahoitoon joutuminen

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoloitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (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 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

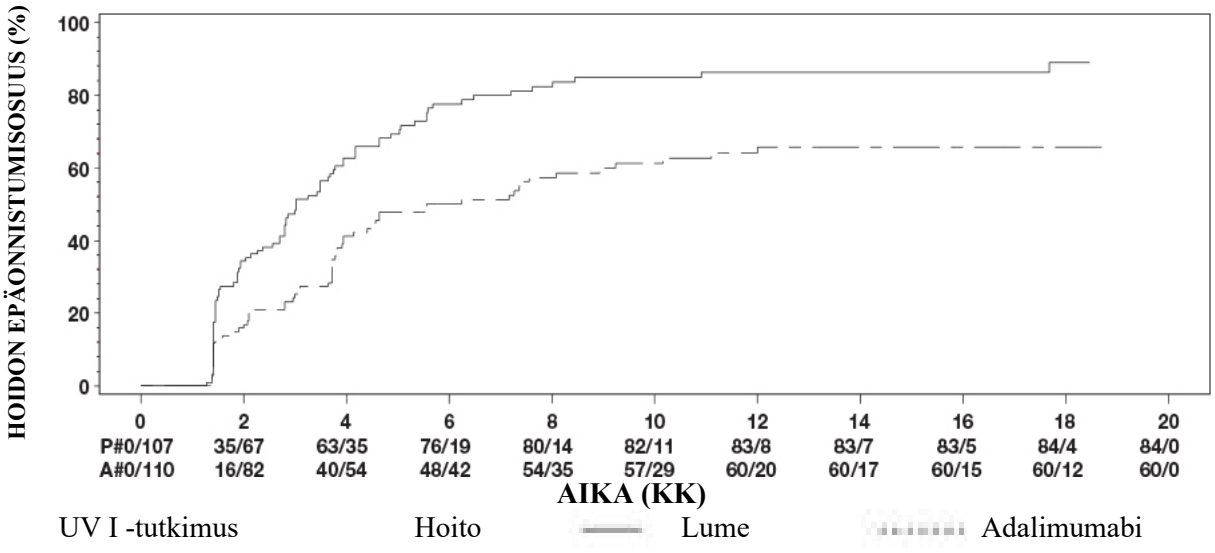
Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 24). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 2).

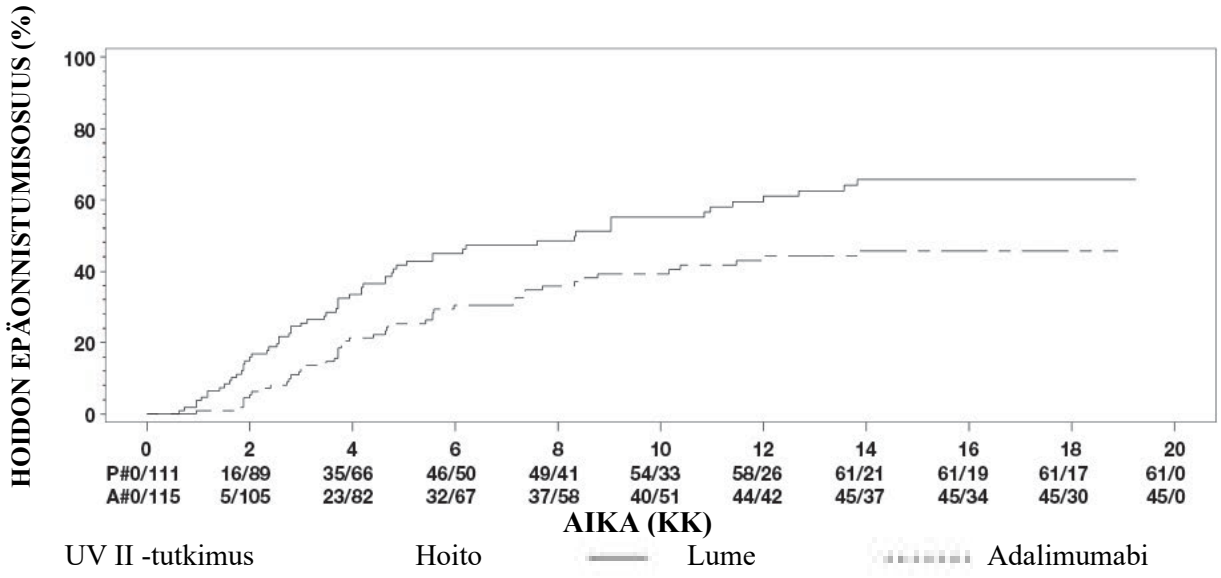
Taulukko 24
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi **Hoito**	**N**	**Epäonnistuminen N (%)**	**Mediaani-aika epäonnistu-miseen (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 2: Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)





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

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

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

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina NSAID-lääkkeitä ja/tai prednisonia (≤ 0,2 mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m^2 adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25
Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan

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

Potilaat, joilla saavutettiin ACR Pediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m^2, enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa 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 PedACR 30 -vasteprosentit

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

vaiheita 32 viikon aikana [a] (n/N)				
Pahenemisvaiheen alkamiseen kuluneen ajan mediaani	> 32 viikkoa	20 viikkoa	> 32 viikkoa	14 viikkoa

[a] PedACR 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 harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

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

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat 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 potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m^2 (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m^2 (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Adalimumabiryhmässä saavutettiin keskimäärin -62,6 % (mediaani -88,9 %) muutos ja lumelääkeryhmässä -11,6 % (mediaani -50,0 %) muutos. Aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 -vaste ja Pediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

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

Taulukko 27: Tehotulokset pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

[a] MTX = metotreksaatti
[b] p = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX
[c] p = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

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

Crohnin tauti lapsilla

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

infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyysongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteessa. ≥ 40 kg painoiset potilaat saivat 160 mg 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 vasteprosentit esitetään taulukossa 29 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 30.

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

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

* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

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

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

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua adalimumabi-hoitoa 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 adalimumabi-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

Viikolla 8 62 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaisten Mayo-pisteiden lasku ≥ 2pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), satunnaistettiin yhtäläisessä suhteessa saamaan joko kaksoissokkoutettua adalimumabi-ylläpitohoitoa annoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa tai ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko. Lisäksi 12 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan,

satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ennen tutkimusasetelman muuttamista, mutta heitä ei otettu mukaan tehon varmistamiseksi tehtyyn analyysiin.

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

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

Tehotulokset

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

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31.

Taulukko 31: Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8

	Adalimumabi[a] Enintään 160 mg viikolla 0/ lumelääkettä viikolla 1 N = 30	**Adalimumabi**[b, c] Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6%)

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

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvojen paranemista (määritelmä: Mayo-endoskopiaosion pisteet ≤ 1), viikolla 8 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 adalimumabi-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 32).

Table 32: Tehotulokset viikolla 52

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

[a] Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko.
[b] Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa.
[c] Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa.
Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta.

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

Taulukko 33: Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan

	Viikko 8	
	Adalimumabi[a] Enintään 160 mg viikolla 0/lumelääkettä viikolla 1 N = 30	**Adalimumabi[b,c] Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1** N = 47
Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Week 52	
	Adalimumab[d] Maximum of 40 mg eow N=31	**Adalimumab[e] Maximum of 40 mg ew** 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 adalimumabi 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 adalimumabi-hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

Elämänlaatu

Adalimumabi-hoitoa 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

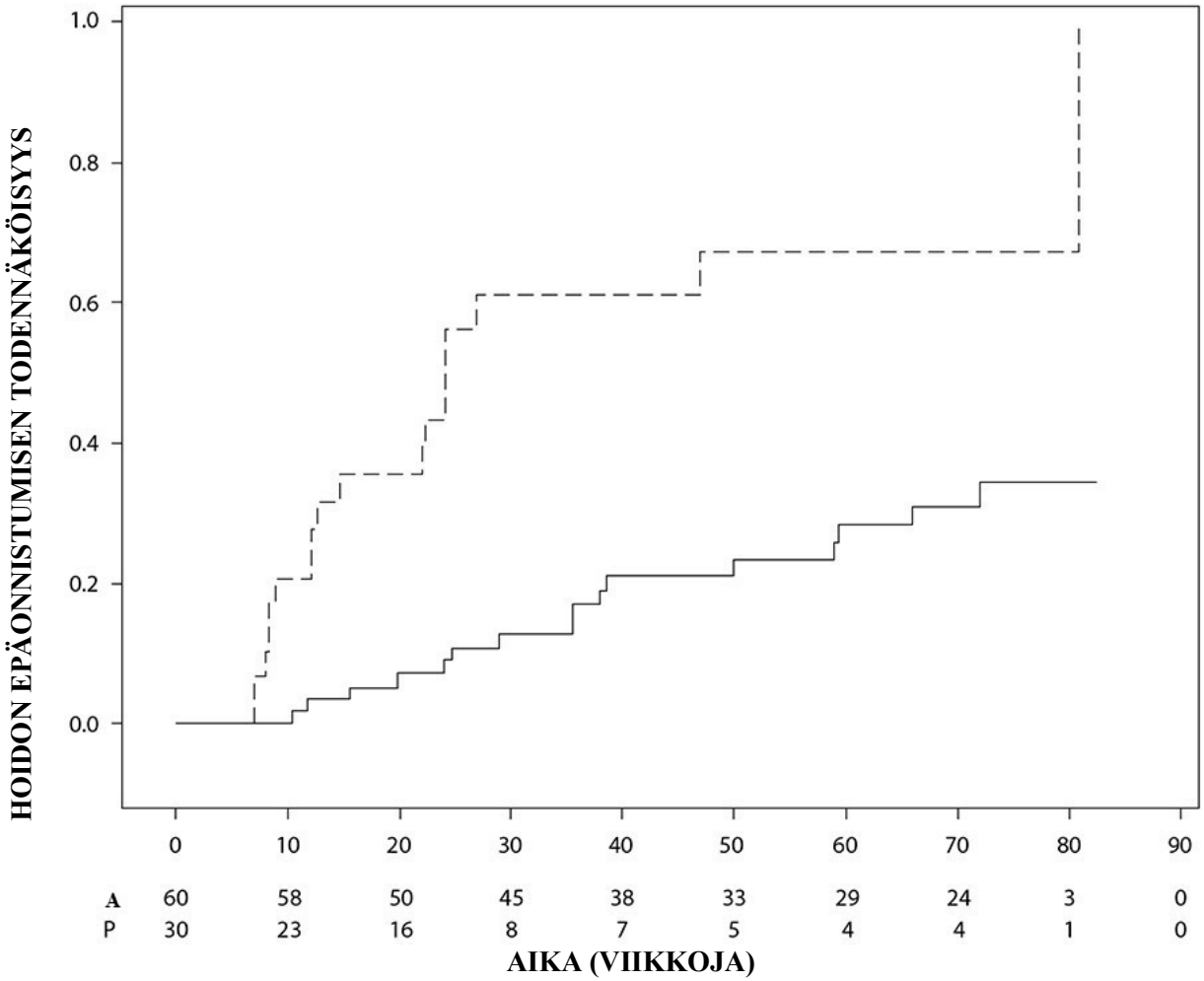
Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen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

Kliininen vaste

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 3, p < 0,0001 log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli

24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12-0,49]).

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



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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta 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 adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa

seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

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

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/m^2, 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/m^2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

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

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

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

Kun 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 joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko painosta riippuen) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko painosta riippuen). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin

keskiarvo (± keskihajonta) viikolla 4 oli 15,7 ± 6,6 µg/ml, jos potilas painoi ≥ 40 kg (160/80 mg), ja 10,6 ± 6,1 µg/ml, jos potilas painoi < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

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

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

Altistus-vastesuhde pediatrisilla potilailla

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

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla 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]).

<u>Eliminaatio</u>

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus

adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Mannitoli
Natriumkloridi
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

Yksittäinen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa yhden 28 päivän jakson ajan. Esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 28 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,8 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa on 29G:n ohutseinäinen ½ tuuman neula ja lateksiton neulan suojakorkki, männän tulppa (synteettistä kumia), pidennetyt siivekkeet ja passiivinen neulansuojus.

Pakkauskoot:
- 2 esitäytettyä ruiskua ja 2 desinfiointipyyhettä
- 6 esitäytettyä ruiskua ja 6 desinfiointipyyhettä

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,8 ml liuosta esitäytetyssä Physioject™-kynässä (sisältäen esitäytetyn ruiskun, tyypin I lasia), jossa on 29G:n ohutseinäinen ½ tuuman neula ja lateksiton neulan suojakorkki sekä männän tulppa (synteettistä kumia). Kynä on kertakäyttöinen, kädessä pidettävä mekaaninen injektiolaite.

Pakkauskoot:
- 2 esitäytettyä kynää ja 2 desinfiointipyyhettä
- 6 esitäytettyä kynää ja 6 desinfiointipyyhettä

Kaikkia annostelumuotoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. huhtikuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille

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).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Idacio 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. Idacio-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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

Idacio 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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Idacio-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehotetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Idacio-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Idacio-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

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

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

Annostus

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

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

Taulukko 1. Idacio-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 hoitoon.

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Entesiitteihin liittyvä artriitti

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

Taulukko 2. Idacio-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.

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Taulukko 3. Idacio-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 uusintahoito Idacio-valmisteella on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja 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 adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

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

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Idacio-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 Idacio-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisella ihohuuhteella päivittäin Idacio-hoidon aikana.

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

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

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

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Crohnin tauti lapsilla

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

Taulukko 4. Idacio-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Lasten ulseratiivinen koliitti

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

Taulukko 5. Idacio-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla

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

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

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

Ei ole asianmukaista käyttää Idacio-valmistettaa alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

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

Uveiitti lapsilla

Uveiittia sairastavien lapsipotilaiden suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Idacio annostellaan injektiona ihon alle.

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

Taulukko 6. Idacio-annos uveiittia sairastavilla pediatrisilla 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 Idacio-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpitohoidon aloitusta antaa 40 mg latausannos < 30 kg potilaille tai 80 mg latausannos ≥ 30 kg potilaille. Kliinistä tutkimustietoa adalimumabilatausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Idacio-valmistetta alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoitoon.

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja riippuen yksilöllisestä hoidon tarpeesta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

Idacio-valmistetta voi olla saatavilla myös muita annostelumuotoja.

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 annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi.

Infektiot

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

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

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Idacio-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 Idacio-valmisteen antaminen on keskeytettävä välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Idacio-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkkeen 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 Idacio-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että inaktiivisen (”latentin”) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen potilaan arviointi, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä potilaskorttiin. Lääkäriä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

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

Alla kuvatuissa tilanteissa Idacio-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 Idacio-hoidon aloittamista paikallisten suositusten mukaisesti.

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

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on 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) Idacio-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 Idacio-valmisteen anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

<u>B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen</u>

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 Idacio-hoidon aloittamista.

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

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

Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Idacio-valmistetta potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Idacio-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Idacio-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 Idacio-valmisteen antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Immunosuppressio

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

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu 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 Idacio-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 Idacio-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

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

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

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, 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 adalimumabihoidon yhteydessä. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Idacio-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Idacio-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 pneumokokkirokotteelle 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. Idacio-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Idacio-valmisteen käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Idacio-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

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

Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen

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

Adalimumabin ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNFα-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 Idacio-potilaan infektioita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien adalimumabipotilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

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

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.

Lapset

Katso Rokotukset yllä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
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).

Idacio-valmisteen ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen).

Idacio-valmisteen ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNFα-salpaajan antaminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

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

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

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet

adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Idacio voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Idacio-valmisteen 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-solulymfoomaa).

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

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset (≥ 1/10); yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10); melko harvinaiset (≥ 1/1 000 ja < 1/100); harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 alahengitys-tieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)
	Yleiset	Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. *herpes simplex*, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot
	Melko harvinaiset	Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. *Coccidioides*-infektiot, histoplasmoosi ja *Mycobacterium avium* -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti[1)]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*	Yleiset	Ei-melanoomatyyppiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhko-kasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**
	Harvinaiset	Leukemia[1)]

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solu lymfooma[1)] , merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma)[1)], Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos*	Hyvin yleiset	Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia
	Yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleiset	Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)
	Melko harvinaiset	Sarkoidoosi[1)], vaskuliitti
	Harvinaiset	Anafylaksia[1)]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Kohonneet rasva-arvot
	Yleiset	Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus
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, hematoomat
	Melko harvinaiset	Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yleiset	Astma, hengenahdistus, yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkoembolia[1)], interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoahtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio[1)]
	Harvinaiset	Keuhkofibroosi[1)]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Suolen puhkeama[1)]

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Maksa ja sappi*	Hyvin yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Melko harvinaiset	Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot,
	Harvinaiset	Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen[1)], autoimmuunihepatiitti[1)]
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta[1)]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)
	Yleiset	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi)[1)], nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia, 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	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

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, 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 infektioista 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 ekstrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

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

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

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin 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 (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

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

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9 %:lla adalimumabia ja 8,1 %:lla 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 nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksa- ja sappitapahtumat

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen 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 ≥ 3 x ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 – < 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x ULN.

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

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

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

Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULN esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

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

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle ≥ 3 x 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 infektioihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista 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 paksusuolessa, mukaan lukien TNFα:n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuissa potilaissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset nivelreumapotilaat

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

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

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

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

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

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

aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin adalimumabi 40 mg joka toinen viikko / metotreksaatti -kombinaatiohoitoa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko -monoterapiaa sekä metotreksaattimonoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko 10 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma nivelreumatutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50 -vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreumatutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana nivelreuma-tutkimuksessa 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 kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

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

saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen. 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg 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:sta potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

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

Radiologinen vaste

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

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

Taulukko 10 Radiologiset 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] metoreksaatti
[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 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–,8)	1,3 (0,5–21)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/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 modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ≤ 0,5) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8 % ja 61,2 %) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4 % ja 33,5 %, p < 0,001) tai pelkkää adalimumabia (50,7 %, p < 0,002 ja 44,5 %, p < 0,001).

Avoimessa nivelreuman jatkotutkimuksessa V keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, adalimumabimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja adalimumabi/metoreksaatti-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, IV).

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

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

Läiskäpsoriaasi aikuisilla

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

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen 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 ≥ 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 ≥ 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 (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna
[b] p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

Taulukko 13
Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) Tehotulokset 16 viikon kohdalla

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

[a] p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito
[b] p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti
[c] p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito
[d] p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

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

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

tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen 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 suurempi osa potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), saavutti lääkärin yleisarvioksi puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi 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 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 14
Psoriaasitutkimus IV Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla

Päätetapahtuma	Viikko 16 lumekontrolloitu		Viikko 26 lumekontrolloitu		Viikko 52 avoin jakso
	lume-lääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	lume-lääke N = 108	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 109	Adalimumabi 40 mg joka 2. viikko N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F puhdas/melkein puhdas ja	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3

parannus ≥ 2 luokkaa (%)					
Prosentuaalinen muutos kaikissa sormenkynsissä NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] $p < 0.001$, adalimumabi *vs.* lumelääke

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti 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 ja vaikeaa hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

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

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

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

Kliininen vaste

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

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

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

[a] Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

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

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

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

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

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

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

[a] Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoidolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

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

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

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

Crohnin tauti 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). Aminosalisylaatit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkkeistä.

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 17.

Taulukko 17
Kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)

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

Kaikki p-arvot on saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Taulukko 18
Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)

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

* $p < 0{,}001$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista
** $p < 0{,}02$ saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista
[a] Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

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

Elämänlaatu

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

Uveiitti aikuisilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti, pois lukien pelkkää anteriorista uveiittia 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

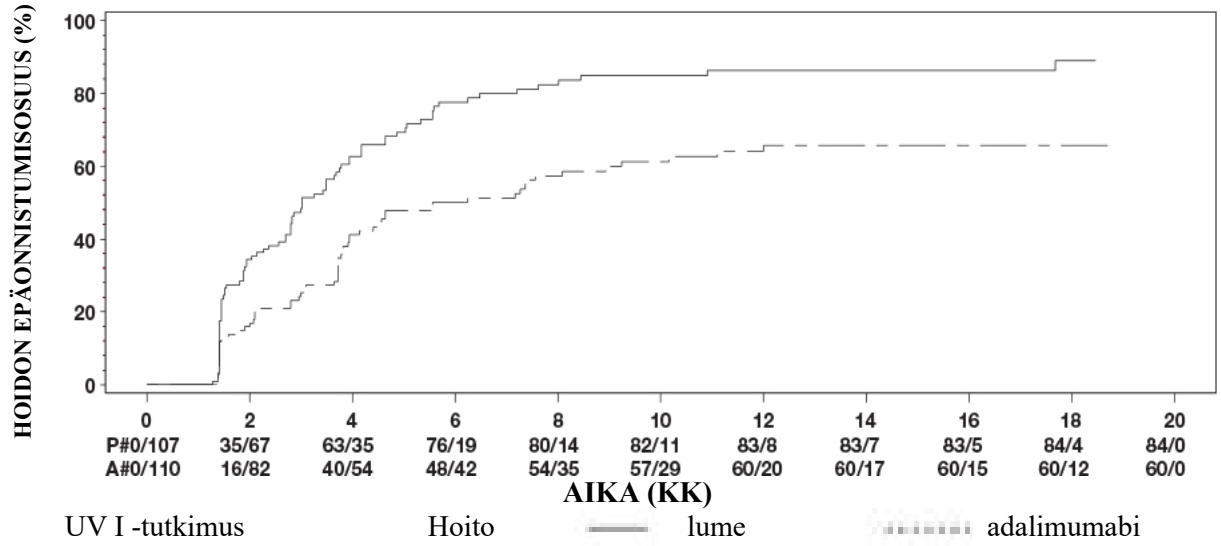
Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen vs. lumeryhmä (ks. taulukko 19). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabihoidolla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen vs. lume (ks. kuva 1).

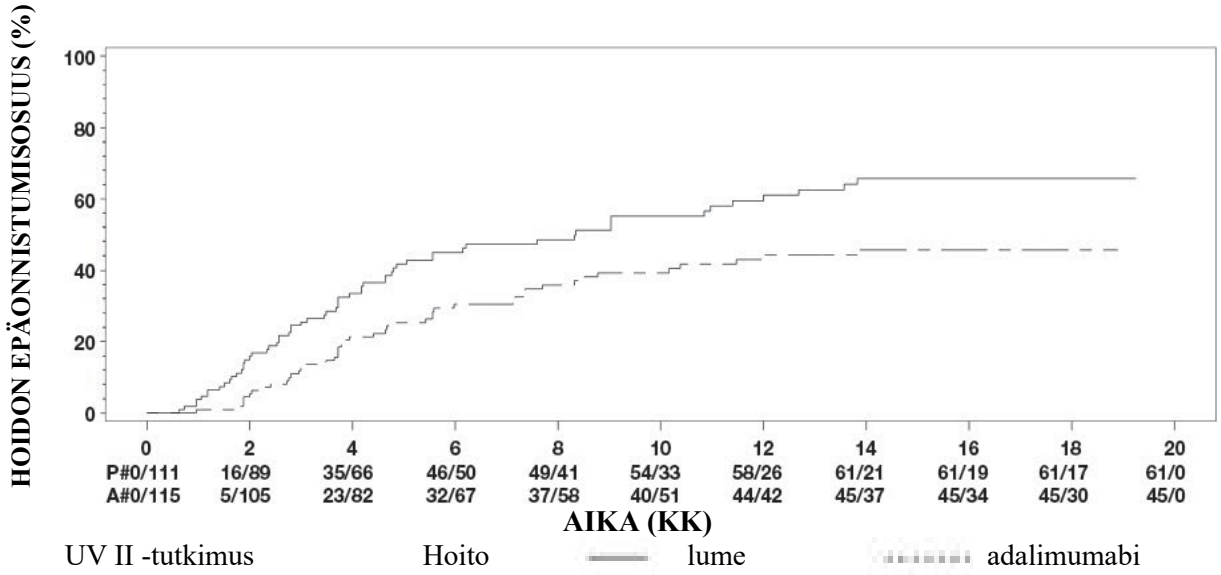
Taulukko 19
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa

Analyysi **Hoito**	**N**	**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 komplikaatioiden, kaihileikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä ≤ 0,5+, lasiaissamentumien aste ≤ 0,5+) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli ≤ 7,5 mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut < 5 kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden tutkittavien määrä laski tämän ajan

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

Elämänlaatu

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

Immunogeenisuus

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

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

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

pJIA-I

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

lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % huonompi tulos vähintään 3:ssa 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 -vasteprosentit

Ryhmä	Metotreksaatti		Ei metotreksaattia	
Vaihe				
Avoin aloitusvaihe, 16 viikkoa				
PedACR 30 -vaste (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Tehokkuustulokset				
Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa	Adalimumabi/MTX (N = 38)	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 harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoidon aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

pJIA-II

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

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat 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 potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m^2 (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan. Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m^2 (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Adalimumabiryhmässä saavutettiin keskimäärin -62,6 % (mediaani -88,9 %) muutos ja lumelääkeryhmässä -11,6 % (mediaani -50,0 %) muutos. Aktiivien tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Pediatric ACR 50 -vaste ja Pediatric ACR 70 -vaste, havaittiin paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

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

Taulukko 22: Tehotulokset pediatrisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla

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

[a] MTX = metotreksaatti
[b] p = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX
[c] p = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

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

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

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

Hidradenitis suppurativa nuorilla

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

Crohnin tauti lapsilla

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

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteessa. ≥ 40 kg painoiset potilaat saivat 160 mg 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 pienenivät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoidon 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-arvo[1]**
Lopetti kortikosteroidit	**N = 33**	**N = 38**	
Viikko 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Viikko 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Lopetti immunomodulantit[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Viikko 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelien remissio[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Viikko 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Viikko 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

Ulseratiivinen koliitti lapsilla

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

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

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua adalimumabi-hoitoa 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 adalimumabi-hoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

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

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

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

Tehotulokset

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

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

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

	Adalimumabi[a] Enintään 160 mg viikolla 0/ lumelääkettä viikolla 1 N = 30	**Adalimumabi**[b, c] Enintään 160 mg viikolla 0 ja viikolla 1 N = 47
Kliininen remissio	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6%)

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

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvojen paranemista (määritelmä: Mayo-endoskopiaosion pisteet ≤ 1), viikolla 8 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 adalimumabi-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 27).

Table 27: Tehotulokset viikolla 52

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

[a] Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko.
[b] Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa.
[c] Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa.
Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta.

Muita eksploratiivisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vaste pediatrisen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku ≥ 20 pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet < 10) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 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 %)
	Week 52	
	Adalimumab[d] **Maximum of 40 mg eow** N=31	**Adalimumab[e]** **Maximum of 40 mg ew** 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 adalimumabi 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 adalimumabi-hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

Elämänlaatu

Adalimumabi-hoitoa 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

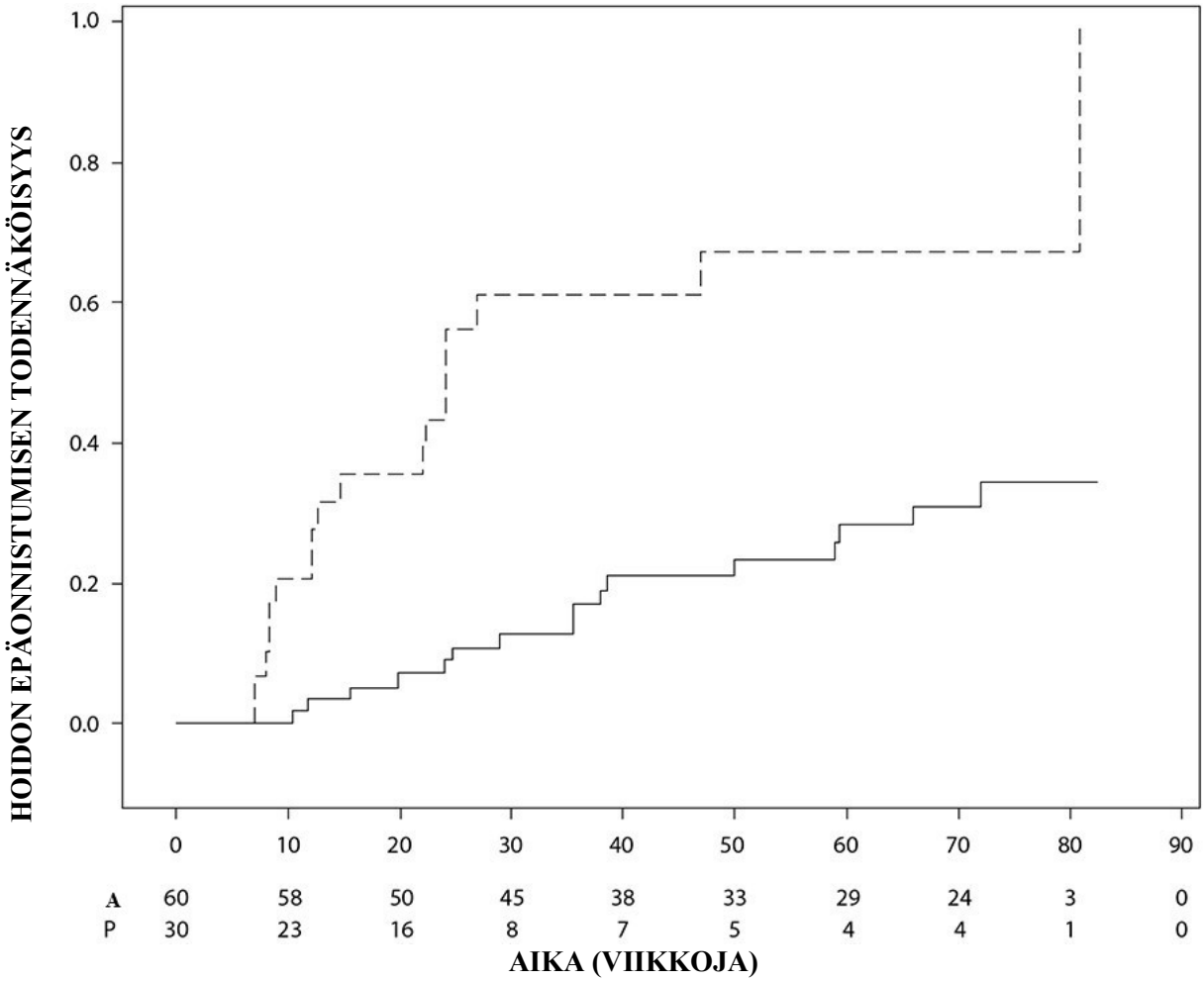
Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 ≤ – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 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 lääkkeen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

Kliininen vaste

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 2, $p < 0.0001$ log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12–0,49]).

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



Huom.: P = lume (Riskille alttiiden määrä); A = adalimumabi (Riskille alttiiden määrä).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

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/m^2, 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/m^2 (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun 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 joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko painosta riippuen) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko painosta riippuen). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo (± 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 uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

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

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatrisilla 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]).

<u>Aikuiset</u>

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

nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n adalimumabikerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 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 pediatrisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 5,01 ± 3,28 µg/ml viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen (± keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli 15,7 ± 5,60 µg/ml viikolla 52.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Mannitoli
Natriumkloridi
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa 28 päivän ajan. Injektiopullo tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 28 päivän aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille kertakäyttöisessä injektiopullossa
0,8 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on kumitulppa (synteettistä kumia) ja alumiinireunussinetti.

1 pakkaus sisältää:
1 injektiopullo, 1 steriili injektioruisku, 1 steriili neula, 1 injektiopullon liitin ja 2 desinfiointipyyhettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille
EU/1/19/1356/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. huhtikuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja 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)

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Sveitsi

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Itävalta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Potilaskortit (aikuisten ja lasten) sisältävät seuraavat asiat:
- infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi

- syöpä
- hermoston häiriöt
- rokotukset.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idacio 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

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 esitäytettyä ruiskua
2 desinfiointipyyhettä
6 esitäytettyä ruiskua
6 desinfiointipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle
Vain yhtä käyttökertaa varten

Avaa tästä

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.
Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Idacio 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKU/ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Idacio 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idacio 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

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 esitäytettyä kynää
2 desinfiointipyyhettä
6 esitäytettyä kynää
6 desinfiointipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle
Vain yhtä käyttökertaa varten

Avaa tästä

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.
Katso vaihtoehtoiset säilytystiedot pakkausselosteesta.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Idacio 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KYNÄN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Idacio 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille
adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo
1 steriili injektioruisku
1 steriili neula
1 injektiopullon liitin
2 desinfiointipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle
Pakkauksen sisältämät tarvikkeet ovat vain yhtä käyttökertaa varten

Avaa tästä

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1356/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Idacio 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

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste
adalimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

Vain yhtä käyttökertaa varten

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Idacio-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä potilaskortti mukanasi hoitosi (tai lapsesi hoidon) aikana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Idacio on ja mihin sitä käytetään

Idacio-valmisteen vaikuttava aine on adalimumabi, joka on elimistön immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Idacio-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:
- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- hidradenitis suppurativa eli HS-tauti
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti.

Idacio-valmisteen vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Idacio estää sen toimintaa ja siten vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Idacio-valmistetta 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 Idacio-valmistetta.

Idacio-valmistetta voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

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

Idacio-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Idacio-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka puhkeavat yleensä lapsuusiässä.

Idacio-valmistetta käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaalle annetaan Idacio-valmistetta 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.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla näiden sairauksien hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Idacio-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Idacio 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.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Idacio-valmistetta käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla iholle annosteltavat lääkkeet ja UV-valohoito 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.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Idacio-valmistetta käytetään 6–17-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Idacio-valmistetta sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

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

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

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

Älä käytä Idacio-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvä epätavallinen infektio). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Idacio-valmistetta.

Allergiset reaktiot

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

Tulehdukset (infektiot)

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Idacio-valmisteen käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.

- Idacio saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavampia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavallisten taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Idacio-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Idacio-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 merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu / toistuvat infektiot

- Kerro lääkärillesi, jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla sieni-infektiot, kuten histoplasmoosi, koksidioosi tai blastomykoosi, ovat yleisiä.

- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Idacio-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Idacio-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Idacio-valmistetta, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Idacio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröiviin eristäviin kerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Idacio-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet sisältävät eläviä, heikennettyjä tauteja aiheuttavia bakteereja tai viruksia, joten ne voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä siksi saa antaa Idacio-valmisteen käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Idacio-hoidon aloittamista. Jos käytät Idacio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Idacio-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

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

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat infektioita ja auttavat pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNFα-salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt hyvin harvinaisissa tapauksissa tietyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman ja leukemian (verisoluihin ja luuytimeen vaikuttavia syöpiä) riski. Jos käytät Idacio-valmistetta, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muihin syöpiin saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Idacio-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioita tai aiempien ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNFα-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNFα-salpaajahoito sinulle.

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

Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, huolehdithan ennen Idacio-valmisteen käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajan tasalla.
- Älä anna Idacio-valmistetta moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua tai 40 mg:n esitäytettyä kynää, jos suositeltu annos on muu kuin 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Idacio

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

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

Älä käytä Idacio-valmistetta anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Adalimumabin samoin kuin muiden TNF:n estäjien 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 lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Idacio-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja on huolehdittava riittävästä ehkäisystä. Jos tulet raskaaksi, sinun pitää käydä lääkärissä.

Idacio-valmistetta 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.

Idacio-valmistetta voidaan käyttää imetysaikana.

Jos käytät Idacio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (ks. lisätietoja rokotuksia koskevasta kohdasta).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Idacio voi vaikuttaa vähäisessä määrin kykyyn ajaa autoa tai polkupyörää tai kykyyn käyttää koneita. Idacio-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Idacio sisältää natriumia

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

3. Miten Idacio-valmistetta käytetään

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

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Jos potilas tarvitsee alle 40 mg:n annoksen, pitää käyttää Idacio 40 mg injektiopulloa.

Suositellut Idacio-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa.

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

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset 2 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

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

Lapset 6 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 6 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Idacio-hoitoa pitää jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.	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.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	-
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	-

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

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

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkärisi voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän	Tavanomainen 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	Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrätyllä annoksella.

	päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.	
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg	Tavanomainen 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 määrätyllä annoksella.

Ei-infektioperäinen uveiitti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Idacio-hoitoa pitää jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.	Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Idacio-hoidon aikana. Idacio voidaan antaa myös yksinään.
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa ja antoreitti

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Idacio-valmisteen pistämisestä on kohdassa 7. Käyttöohjeet.

Jos käytät enemmän Idacio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Idacio-valmistetta vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, 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 Idacio-valmistetta

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

Jos lopetat Idacio-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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 rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:
- infektion merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriöiden oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Adalimumabihoidon yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä

- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän muodostama kovalta tuntuva turvotus)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiustenlähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus (nesteen kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa kyseisen kudoksen turpoamisen)
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- epätavalliset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus

- kaksoiskuvat
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasvan kertyminen maksasoluihin, rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, immuunijärjestelmän häiriö, jonka oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voivat 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, sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolenseinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-infektion uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, jonka oireita ovat flunssaa muistuttavat oireet ja rakkulainen ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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

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

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

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- suurentuneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

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

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

5. Idacio-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 esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Idacio esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 28 päivää – huolehdithan, että se on suojattu valolta.
Kun esitäytetty ruisku on kertaalleen otettu pois jääkaapista, **on se käytettävä 28 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit ruiskun jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Idacio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yhdessä esitäytetyssä ruiskussa on 0,8 ml liuosta, joka sisältää 40 mg adalimumabia.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Idacio 40 mg injektioneste, liuos (injektioneste) esitäytetyssä ruiskussa on 0,8 ml steriiliä, kirkasta, väritöntä liuosta, joka sisältää 40 mg adalimumabia.

Idacio esitäytetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on neulansuojus ja siivekkeet. Pakkauksessa on 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua ja 2 tai 6 desinfiointipyyhettä.

Idacio-valmistetta on saatavilla injektiopulloissa, esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

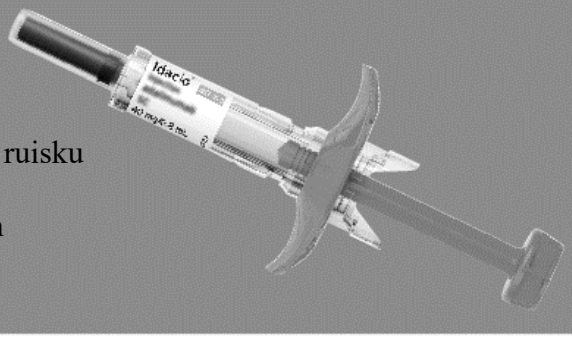
7. Käyttöohjeet

Lue huolellisesti nämä käyttöohjeet ja noudata niitä, kun pistät Idacio-pistoksen. Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle ennen ensimmäisen pistoksen pistämistä esitäytetyllä ruiskulla, miten Idacio-pistos valmistellaan ja pistetään oikein. Käänny hoitohenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

7. Käyttöohjeet

Idacio®

Kertakäyttöinen esitäytetty ruisku
(adalimumabi) ihon alle
pistettävää injektiota varten
40 mg



Huom.: Kuvat ovat viitteellisiä.

Lue käyttöohjeet huolellisesti kokonaan ennen Idacio-esitäytetyn ruiskun käyttöä.

Tärkeää tietoa

- Käytä Idacio-esitäytettyä ruiskua vain, jos olet saanut hoitohenkilökunnalta opastuksen sen käyttöön.
- Idacio-esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Idacio-esitäytetyssä ruiskussa on kirkas neulansuojus, joka peittää neulan pistoksen antamisen jälkeen.
- Alle 12-vuotiaat lapset eivät saa pistää pistosta itse. Pistoksen antaa opastuksen saanut aikuinen.
- Pidä Idacio-esitäytetty ruisku ja teräville jätteille tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- **Älä** ravista. Ravistaminen voi vahingoittaa esitäytettyä ruiskua ja pilata lääkkeen.
- **Älä** käytä Idacio-esitäytettyä ruiskua, jos liuos on sameaa tai värjääntynyttä tai siinä näkyy hiukkasia tai hiutaleita. Liuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä.
- **Älä** yritä aktivoida kirkasta neulansuojusta ennen pistoksen pistämistä.
- **Älä** työnnä sormiasi kirkkaan neulansuojuksen aukkoon.
- **Älä** käytä Idacio-esitäytettyä ruiskua, jos se on jäätynyt tai jäänyt suoraan auringonvaloon.
- **Älä** käytä Idacio-esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut tai rikkoutunut, sillä esitäytetty ruisku saattaa olla rikki, vaikka se näyttäisikin ehjältä.
  Ota sen sijaan käyttöön uusi esitäytetty ruisku.

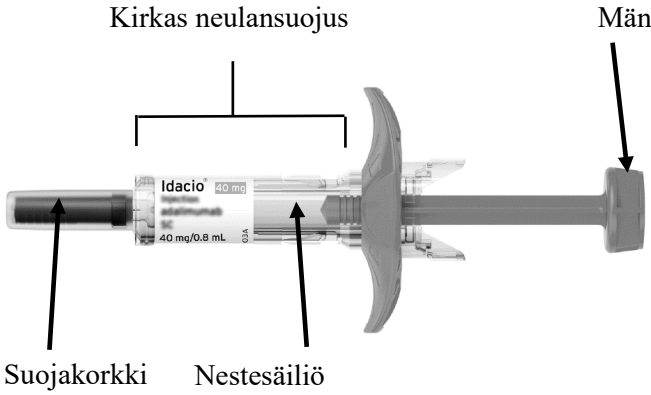
Säilytysohjeet

- Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Säilytä esitäytetty ruisku jääkaapissa (2 °C–8 °C).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 28 päivää.

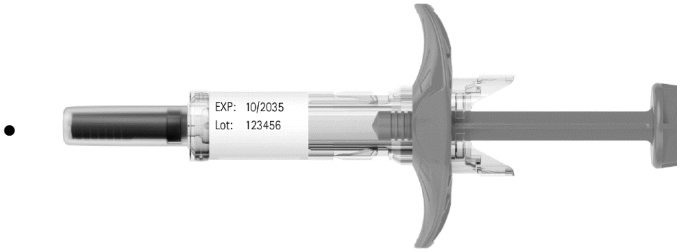
Tutustu Idacio-esitäytetyn ruiskun osiin

Ennen käyttöä

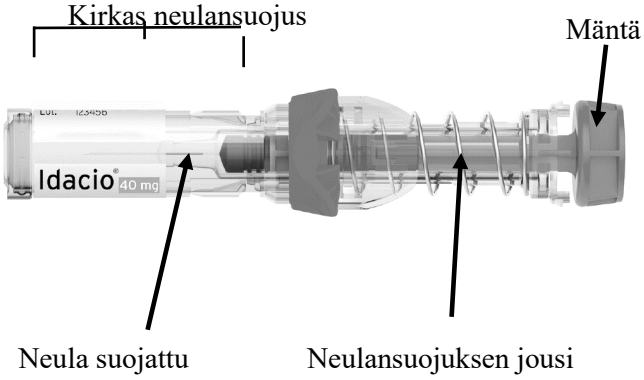
Edestä



Takaa



Käytön jälkeen



Vaihe 1 Pistoksen valmistelu

Jokaisessa Idacio-kotelossa on kaksi tai kuusi esitäytettyä ruiskua.

1.1 Valitse hyvin valaistu tila sekä puhdas ja tasainen työskentelyalusta, kuten pöytä tai taso.

1.2 Tarvitset myös (kuva A):

- desinfiointipyyhkeen (mukana pakkauksessa)
- vanutupon tai harsotaitoksen
- terävälle jätteelle tarkoitetun jätesäiliön.

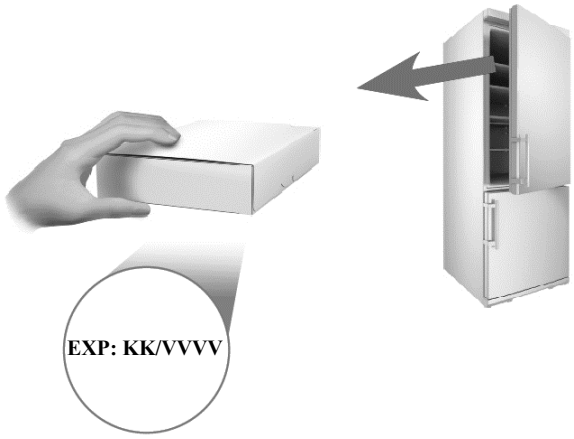
Avaa terävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö valmiiksi.

Kuva A

1.3 Ota kotelo jääkaapista (kuva B).

1.4 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä kotelon kyljestä (kuva B).

Varoitus: Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

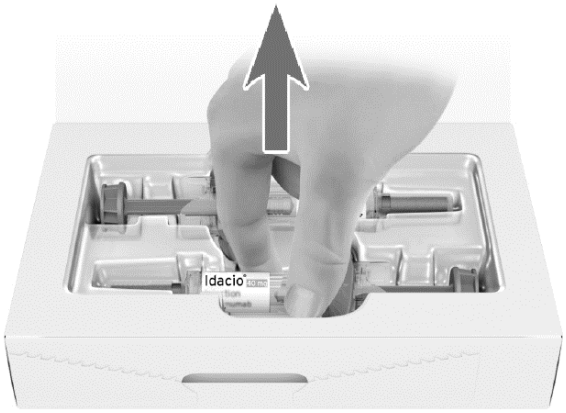


Kuva B

1.5 Varoitus: Älä nosta ruiskua männästä tai neulan suojakorkista, koska ruisku voi silloin vahingoittua tai kirkas neulansuojus aktivoitua.
Ota ruisku pois alkuperäispakkauksesta:

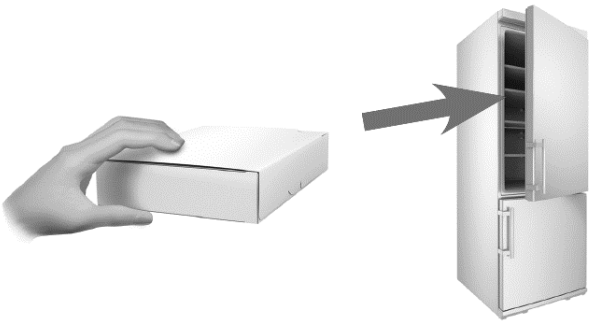
- tartu kahdella sormella kirkkaan neulansuojuksen keskiosaan
- vedä ruisku pois pakkauksesta suoraan ylöspäin (kuva C).

Aseta se puhtaalle, tasaiselle alustalle.



Kuva C

1.6 Vie pakkaukseen jäävä(t) ruisku(t) alkuperäisessä kotelossaan takaisin jääkaappiin (kuva D).
Katso säilytysohjeesta, miten käyttämättömät ruiskut säilytetään.



Kuva D

1.7 Jätä ruisku huoneenlämpöön 30 minuutiksi, jotta lääke lämpenee.
Kylmän lääkkeen pistämisestä voi aiheutua kipua (kuva E).

Kuva E

Varoitus: Älä lämmitä ruiskua millään muulla tavalla, kuten mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

Varoitus: Älä irrota neulan suojakorkkia, kun jätät ruiskun lämpenemään huoneenlämpöiseksi.

Vaihe 2 Pese kädet

2.1 Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla (kuva F) ja kuivaa ne.

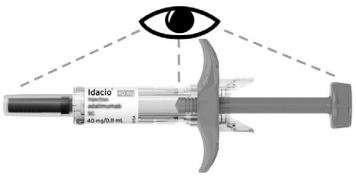
Varoitus: Suojakäsineiden käyttö ei korvaa käsienpesua.

Kuva F

Vaihe 3 Tarkista esitäytetty ruisku

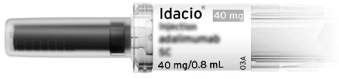
3.1 Tarkista ruisku varmistaaksesi, että

- ruisku, kirkas neulansuojus ja neulan suojakorkki ovat ehjiä ja vahingoittumattomia (kuva G)



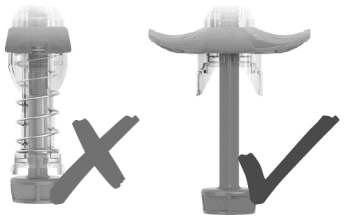
Kuva G

- neulan suojakorkki on turvallisesti kiinni (kuva H)



Kuva H

- neulansuojuksen jousi ei ole pidentynyt (kuva I).



Kuva I

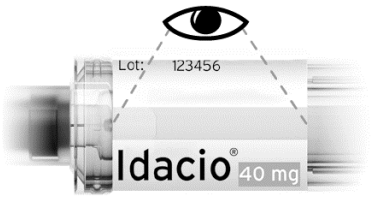
Varoitus: Älä käytä ruiskua, jos se näyttää vioittuneen.

Viallinen ruisku on hävitettävä. Laita se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön ja ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin.

3.2 Tarkista liuos varmistaaksesi, että

- se on kirkasta, väritöntä eikä siinä ole hiukkasia (kuva J).

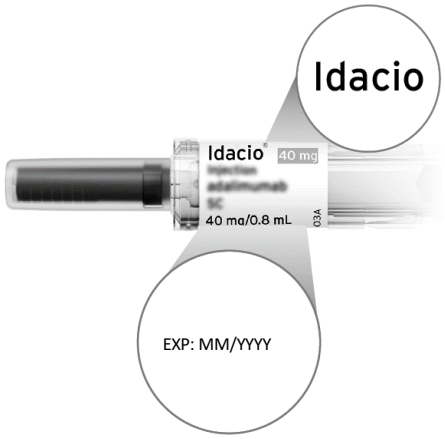
Varoitus: Älä käytä ruiskua, jos liuoksessa on hiukkasia tai se on sameaa, värjääntynyttä tai sisältää hiutaleita.



Kuva J

3.3 Tarkista etiketti varmistaaksesi, että

- ruiskussa lukee Idacio (kuva K)
- ruiskun viimeistä käyttöpäivämäärää ei ole ohitettu (kuva K).



Kuva K

Varoitus: Älä käytä ruiskua, jos

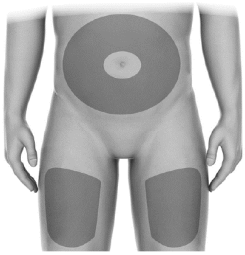
- ruiskussa ei lue Idacio
- ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

Tällöin ruisku on hävitettävä. Laita se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön ja ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin.

Vaihe 4 Valitse pistoskohta

4.1 Valitse pistoskohta (kuva L)

- reiden yläosasta
- vatsasta (pistoskohdan etäisyyden navasta oltava vähintään 5 cm).



Kuva L

4.2 Valitse aina eri pistoskohta (vähintään 2,5 cm:n etäisyydellä aikaisemmasta pistoskohdasta) vähentääksesi punoitusta, ärsytystä tai muita iho-ongelmia.

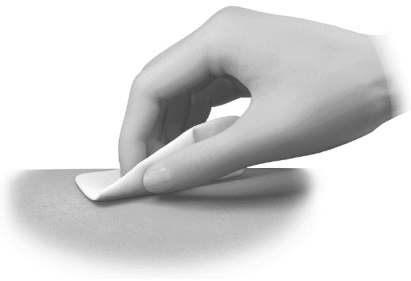
Varoitus: Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma, arpia tai raskausarpia.

Varoitus: Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä kohtaan, jossa ihossa on vaurioita tai koholla olevia, paksuja, punaisia, hilseilevä läikkiä.

Vaihe 5 Puhdista pistoskohta

5.1 Puhdista pistoskohdan iho desinfiointipyyhkeellä. (kuva M).

Varoitus: Älä puhalla tai koske puhdistettuun pistoskohtaan.



Kuva M

Vaihe 6 Pistäminen

6.1 Irrota neulan suojakorkki

- Pidä ruiskusta aina kiinni kirkkaan neulansuojuksen kohdalta.
- Pidä ruiskua neula ylöspäin suunnattuna, ja vedä neulan suojakorkki suoraan irti (kuva N).

Kuva N

Neulasta voi valua muutama pisara nestettä.

- Hävitä neulan suojakorkki.

Varoitus: Älä kosketa neulaa.

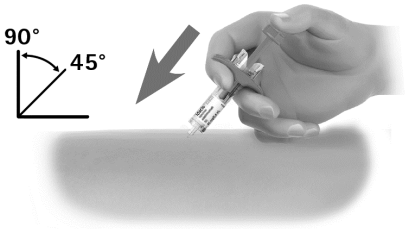
6.2 Nipistä iho poimulle

- Ota ruiskusta kynäote.
- Nipistä toisella kädellä iho varovasti poimulle (älä purista), jotta pistos ei osu lihakseen (kuva O).

Kuva O

6.3 Työnnä neula ihoon

- Työnnä neula kokonaan ihon sisään 45–90 asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä. (kuva P).



Kuva P

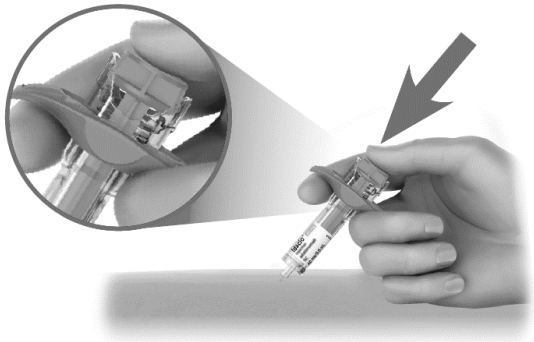
- Kun neula on ihon sisässä, irrota ote ihosta.

6.4 Pistä liuos

- Paina mäntä kokonaan sisään varovasti peukalolla painaen (kuva Q).

Kuva Q

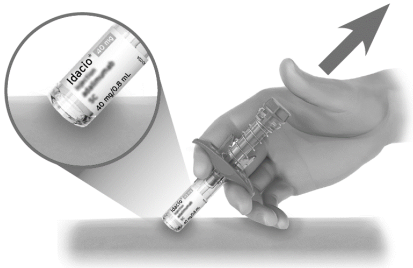
- Paina mäntää vielä kerran varmistaaksesi, että olet pistänyt koko annoksen (kuva R).
- Pidä ruisku paikoillaan samassa kulmassa vakaasti ja liikuttamatta (kuva R).



Kuva R

Älä irrota neulaa ihosta, kun mäntä on kokonaan sisään painettuna.

Siirrä peukalo hitaasti pois männän päältä.
Tällöin neula vetäytyy kirkkaan neulansuojuksen sisään ja peittyy kokonaan (kuva S).



Kuva S

Varoitus: Soita hoitohenkilökunnalle tai apteekkiin, jos

- et saanut pistettyä koko annosta tai
- kirkas neulansuojus ei aktivoidu pistoksen jälkeen.

Varoitus: Jos pistos keskeytyy, **älä** käytä ruiskua uudelleen.

Älä laita neulan suojakorkkia takaisin paikoilleen välttyäksesi neulanpistolta.

6.5 Jos pistoskohdassa on verenvuotoa tai nestettä, paina sitä kevyesti vanutupolla tai harsotaitoksella (kuva T).

Kuva T

Vaihe 7 Hävitä ruisku

7.1 Hävitä käytetty ruisku heti käytön jälkeen laittamalla se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön (kuva U).

Kuva U

Varoitus: Pidä terävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö poissa lasten ulottuvilta.

Varoitus: Älä hävitä ruiskua talousjätteen mukana.

Jos sinulla ei ole terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä, voit käyttää astiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- on suljettavissa tiiviisti puhkeamattomalla kannella, jota terävä jäte ei läpäise
- pysyy pystyssä ja on vakaa käytön aikana
- ei vuoda
- on varustettu sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä varoittavalla etiketillä.

7.2 Kun säiliö on lähes täynnä, noudata terävää jätettä sisältävän jätesäiliön hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita.

Älä kierrätä terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä.

Vaihe 8 Merkitse pistos muistiin

8.1 Pistoksen antopäivämäärät ja -kohdat kannattaa merkitä muistiin, jotta muistat, milloin ja mihin pistos pitää antaa seuraavalla kerralla (kuva V).

Kuva V

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Idacio 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
adalimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Idacio-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä potilaskortti mukanasi hoitosi (tai lapsesi hoidon) aikana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Idacio on ja mihin sitä käytetään

Idacio-valmisteen vaikuttava aine on adalimumabi, joka on elimistön immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Idacio-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:
- nivelreuma
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- psoriaasi
- hidradenitis suppurativa eli HS-tauti
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti.

Idacio-valmisteen vaikuttava aine adalimumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat elimistössä tiettyyn kohteeseen.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Idacio estää sen toimintaa ja siten vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

Idacio-valmistetta 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 Idacio-valmistetta.

Idacio-valmistetta voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

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

Idacio-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Idacio-valmistetta voidaan antaa yksinään.

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat nivelten tulehduksellisia sairauksia, jotka puhkeavat yleensä lapsuusiässä.

Idacio-valmistetta käytetään 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla moninivelisen lastenreuman ja 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon. Potilaat saavat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, potilaalle annetaan Idacio-valmistetta 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.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla näiden sairauksien hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Idacio-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Idacio 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.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoitoon. Idacio-valmistetta käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla iholle annosteltavat lääkkeet ja UV-valohoito 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.

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

Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus.

Idacio-valmistetta käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Idacio-valmistetta sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

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

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

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

Älä käytä Idacio-valmistetta

- jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvä epätavallinen infektio). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Idacio-valmistetta.

Allergiset reaktiot

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

Tulehdukset (infektiot)

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Idacio-valmisteen käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.

- Idacio saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavampia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavallisten taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi. Lääkärisi voi suositella Idacio-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Idacio-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 merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu / toistuvat infektiot

- Kerro lääkärillesi, jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla sieni-infektiot, kuten histoplasmoosi, koksidioosi tai blastomykoosi, ovat yleisiä.

- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Adalimumabi saattaa aktivoida HBV-infektion uudelleen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Idacio-hoidon aikana. Sinun ja lääkärisi tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Idacio-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärillesi, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Idacio-valmistetta, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkärisi voi suositella Idacio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröiviin eristäviin kerroksiin, kuten MS-tauti), lääkärisi päättää, sopiiko Idacio-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

Rokotteet

- Tietyt rokotteet sisältävät eläviä, heikennettyjä tauteja aiheuttavia bakteereja tai viruksia, joten ne voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä siksi saa antaa Idacio-valmisteen käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Idacio-hoidon aloittamista. Jos käytät Idacio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Idacio-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

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

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka torjuvat infektioita ja auttavat pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua tai saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNFα-salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt hyvin harvinaisissa tapauksissa tietyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman ja leukemian (verisoluihin ja luuytimeen vaikuttavia syöpiä) riski. Jos käytät Idacio-valmistetta, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muihin syöpiin saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Idacio-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihovaurioita tai aiempien ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNFα-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkoahtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNFα-salpaajahoito sinulle.

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

Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, huolehdithan ennen Idacio-valmisteen käyttöä, että lapsesi rokotteet ovat ajan tasalla.
- Älä anna Idacio-valmistetta moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä käytä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua tai 40 mg:n esitäytettyä kynää, jos suositeltu annos on muu kuin 40 mg.

Muut lääkevalmisteet ja Idacio

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

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

Älä käytä Idacio-valmistetta anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Adalimumabin samoin kuin muiden TNF:n estäjien 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 lääkäriisi.

Raskaus ja imetys

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

Idacio-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja on huolehdittava riittävästä ehkäisystä. Jos tulet raskaaksi, sinun pitää käydä lääkärissä.

Idacio-valmistetta 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.

Idacio-valmistetta voidaan käyttää imetysaikana.

Jos käytät Idacio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (ks. lisätietoja rokotuksia koskevasta kohdasta).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Idacio voi vaikuttaa vähäisessä määrin kykyyn ajaa autoa tai polkupyörää tai kykyyn käyttää koneita. Idacio-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Idacio sisältää natriumia

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

3. Miten Idacio-valmistetta käytetään

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

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Jos potilas tarvitsee alle 40 mg:n annoksen, pitää käyttää Idacio 40 mg injektiopulloa.

Suositellut Idacio-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa.

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

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset 2 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

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

Lapset 6 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 6 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

Läiskäpsoriaasi		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Idacio-hoitoa pitää jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.	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.
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	-
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	-

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

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

Haavainen paksusuolitulehdus		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 160 mg (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	Jos tämä annos ei tehoa riittävän hyvin, lääkärisi voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän	Tavanomainen annos on 160 mg aloitusannos (neljä 40 mg injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg injektiota kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg	Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrätyllä annoksella.

	(kaksi 40 mg injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.	
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg	Tavanomainen 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 määrätyllä annoksella.

Ei-infektioperäinen uveiitti		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Aikuiset	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Idacio-hoitoa pitää jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.	Kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä voi jatkaa Idacio-hoidon aikana. Idacio voidaan antaa myös yksinään.
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lääkärisi voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa ja antoreitti

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Idacio-valmisteen pistämisestä on kohdassa 7. Käyttöohjeet.

Jos käytät enemmän Idacio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Idacio-valmistetta vahingossa useammin kuin sinun pitäisi, 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 Idacio-valmistetta

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

Jos lopetat Idacio-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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 rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:
- infektion merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriöiden oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän merkkejä, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Adalimumabihoidon yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot

- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän muodostama kovalta tuntuva turvotus)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiustenlähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus (nesteen kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa kyseisen kudoksen turpoamisen)
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- epätavalliset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)

- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kaksoiskuvat
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasvan kertyminen maksasoluihin, rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, immuunijärjestelmän häiriö, jonka oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voivat 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, sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolenseinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-infektion uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, jonka oireita ovat flunssaa muistuttavat oireet ja rakkulainen ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioödeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta

- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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

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

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

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- suurentuneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

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

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

5. Idacio-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 esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaihtoehtoinen säilytys:

Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Idacio esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 28 päivää – huolehdithan, että se on suojattu valolta.
Kun esitäytetty kynä on kertaalleen otettu pois jääkaapista, **on se käytettävä 28 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit kynän jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Idacio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yhdessä esitäytetyssä kynässä on 0,8 ml liuosta, joka sisältää 40 mg adalimumabia.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Idacio 40 mg injektioneste, liuos (injektioneste) esitäytetyssä kynässä on 0,8 ml steriiliä, kirkasta, väritöntä liuosta, joka sisältää 40 mg adalimumabia.

Idacio on esitäytetty kynä, jossa on Idacio-valmistetta sisältävä esitäytetty ruisku. Pakkauksessa on 2 tai 6 esitäytettyä kynää ja 2 tai 6 desinfiointipyyhettä.

Idacio-valmistetta on saatavilla injektiopulloissa, esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

7. Käyttöohjeet

Lue huolellisesti nämä käyttöohjeet ja noudata niitä, kun pistät Idacio-pistoksen. Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle ennen ensimmäisen pistoksen pistämistä esitäytetyllä kynällä, miten Idacio-pistos valmistellaan ja pistetään oikein. Käänny hoitohenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Huom.: Kuvat ovat viitteellisiä.

Lue käyttöohjeet huolellisesti kokonaan ennen Idacio-esitäytetyn kynän käyttöä.

Tärkeää tietoa

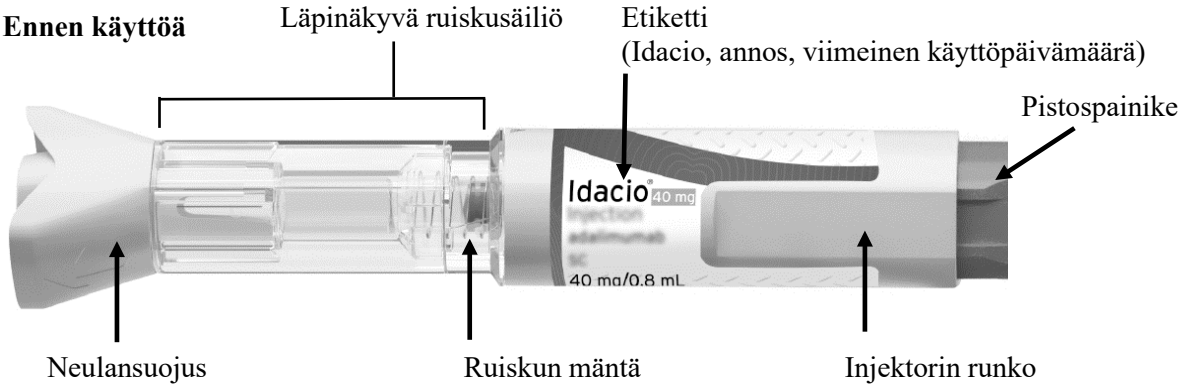
- Käytä Idacio-esitäytettyä kynää vain, jos olet saanut hoitohenkilökunnalta opastuksen sen käyttöön.
- Idacio-esitäytetty kynä on käyttövalmis yhtä käyttökertaa varten tarkoitettu esitäytetty kynä täyden adalimumabiannoksen antamiseen.
- Noudata pistoksen annossa aina hoitohenkilökunnan opastamaa injektiotekniikkaa.
- Alle 12-vuotiaat lapset eivät saa pistää pistosta itse. Pistoksen antaa opastuksen saanut aikuinen.
- Pidä Idacio-esitäytetty kynä poissa lasten ulottuvilta.
- **Älä** työnnä sormiasi turvasuojuksen aukkoon.
- **Älä** käytä Idacio-esitäytettyä kynää, jos se on jäätynyt tai jäänyt suoraan auringonvaloon.
- Käänny hoitohenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Säilytysohjeet

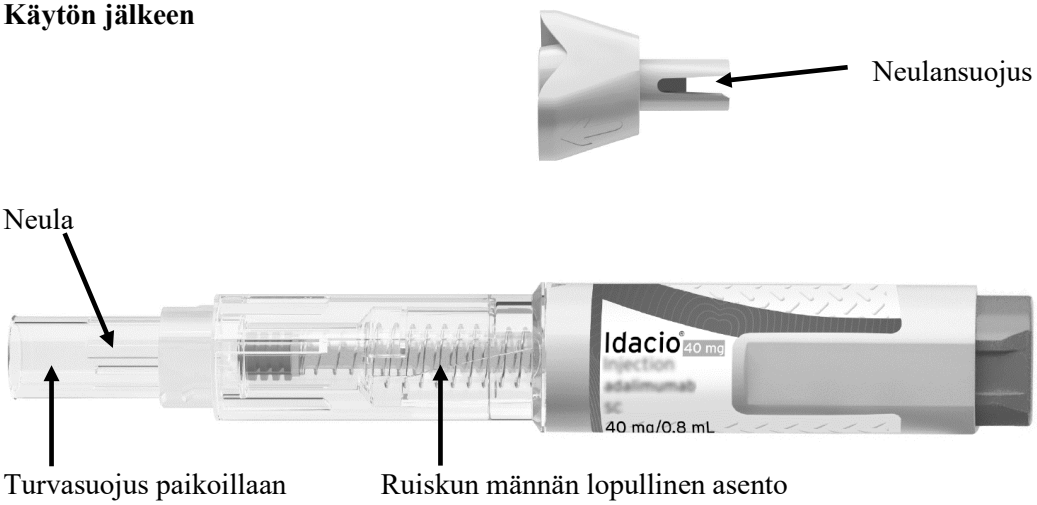
- Säilytä esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Säilytä esitäytetty kynä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 28 päivää.

Tutustu Idacio-esitäytetyn kynän osiin

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen



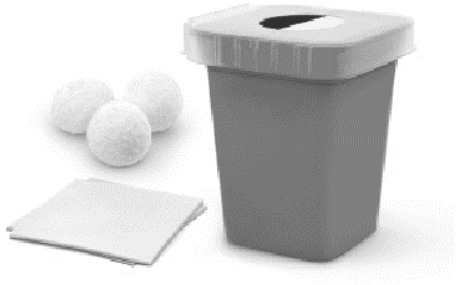
Vaihe 1 Pistoksen valmistelu

Jokaisessa Idacio-kotelossa on kaksi tai kuusi esitäytettyä kynää.

1.1 Valitse hyvin valaistu tila sekä puhdas ja tasainen työskentelyalusta, kuten pöytä tai taso.

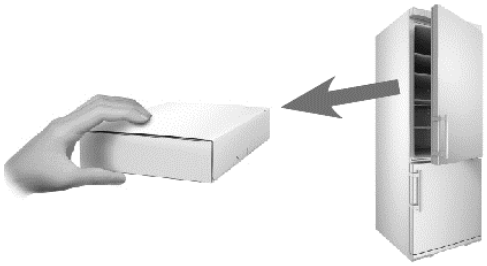
1.2 Tarvitset myös (kuva A):

- desinfiointipyyhkeen (mukana pakkauksessa)
- vanutupon tai harsotaitoksen
- terävälle jätteelle tarkoitetun jätesäiliön.



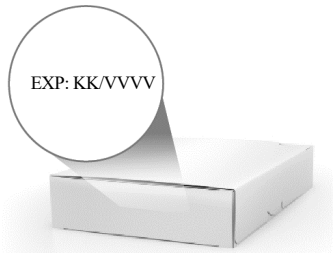
Kuva A

1.3 Ota kotelo jääkaapista (kuva B).



Kuva B

1.4 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä kotelon kyljestä (kuva C).

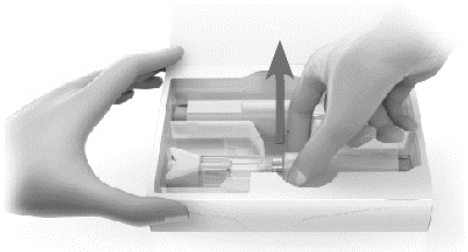


Kuva C

Varoitus: **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

1.5 Ota esitäytetty kynä pois alkuperäispakkauksesta:

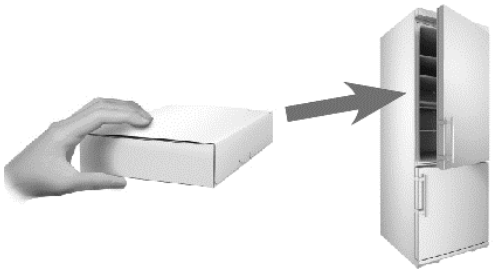
- tartu kahdella sormella etiketin kohtaan
- vedä esitäytetty kynä pois pakkauksesta suoraan ylöspäin (kuva D).



Kuva D

Aseta se puhtaalle, tasaiselle alustalle.

1.6 Vie pakkaukseen jäävä(t) esitäytetty(-tyt) kynä(t) alkuperäisessä kotelossaan takaisin jääkaappiin (kuva E).



Kuva E

Katso säilytysohjeesta, miten käyttämättömät esitäytetyt kynät säilytetään.

1.7 Jätä esitäytetty kynä huoneenlämpöön vähintään 30 minuutiksi, jotta lääke lämpenee (kuva F).

Kuva F

Kylmän lääkkeen pistämisestä voi aiheutua kipua.

Varoitus: **Älä** lämmitä kynää millään muulla tavalla, kuten mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

Varoitus: **Älä** irrota neulansuojusta, kun jätät kynän lämpenemään huoneenlämpöiseksi.

Vaihe 2 Pese kädet

2.1 Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla (kuva G) ja kuivaa ne.

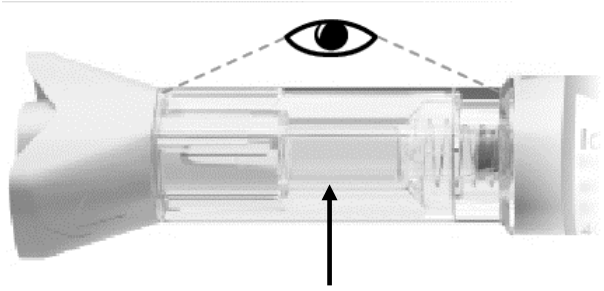
Varoitus: Suojakäsineiden käyttö ei korvaa käsienpesua.

Kuva G

Vaihe 3 Tarkista esitäytetty kynä

3.1 Tarkista läpinäkyvä ruiskusäiliö varmistaaksesi, että

- liuos on kirkasta, väritöntä eikä sisällä hiukkasia (kuva H)
- lasinen ruisku on ehjä ja vahingoittumaton (kuva H).



Läpinäkyvä ruiskusäiliö

Kuva H

Varoitus: **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos liuoksessa on hiukkasia tai se on sameaa, värjääntynyttä tai sisältää hiutaleita tai jos kynä näyttää vioittuneen.

Viallinen esitäytetty kynä on hävitettävä. Laita se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön ja ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin.

3.2 Tarkista etiketti varmistaaksesi, että

- esitäytetyssä kynässä lukee Idacio (kuva I)
- esitäytetyn kynän viimeistä käyttöpäivämäärää ei ole ohitettu (kuva I).

Kuva I

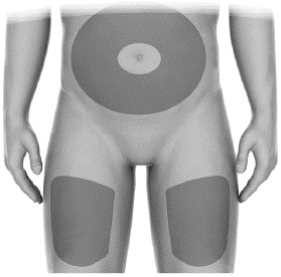
Varoitus: **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos etiketissä ei lue Idacio ja/tai jos etiketissä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

Tällöin esitäytetty kynä on hävitettävä. Laita se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön ja ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin.

Vaihe 4 Valitse pistoskohta

4.1 Valitse pistoskohta (kuva J)

- reiden yläosasta
- vatsasta (pistoskohdan etäisyyden navasta oltava vähintään 5 cm).



Kuva J

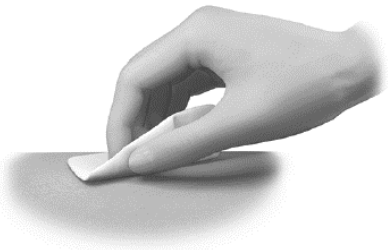
4.2 Valitse aina eri pistoskohta (vähintään 2,5 cm:n etäisyydellä aikaisemmasta pistoskohdasta) vähentääksesi punoitusta, ärsytystä tai muita iho-ongelmia.

Varoitus: **Älä** pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma, arpia tai raskausarpia.

Varoitus: Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä kohtaan, jossa ihossa on vaurioita tai koholla olevia, paksuja, punaisia, hilseilevä läikkiä.

Vaihe 5 Puhdista pistoskohta

5.1 Puhdista pistoskohdan iho desinfiointipyyhkeellä (kuva K).
Varoitus: **Älä** puhalla tai koske puhdistettuun pistoskohtaan.

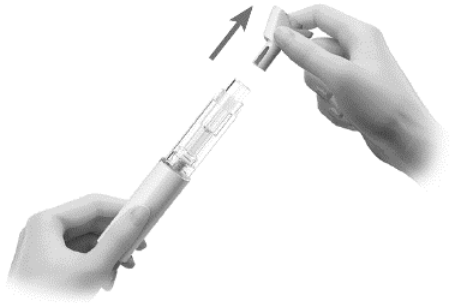


Kuva K

-

Vaihe 6 Pistäminen

- **6.1** Irrota neulansuojus
  - Pidä esitäytettyä kynää neula ylöspäin suunnattuna, ja vedä neulansuojus suoraan irti (kuva L).



Kuva L

Neulasta voi valua muutama pisara nestettä.

- Hävitä neulansuojus.

  Varoitus: **Älä** kierrä suojusta.

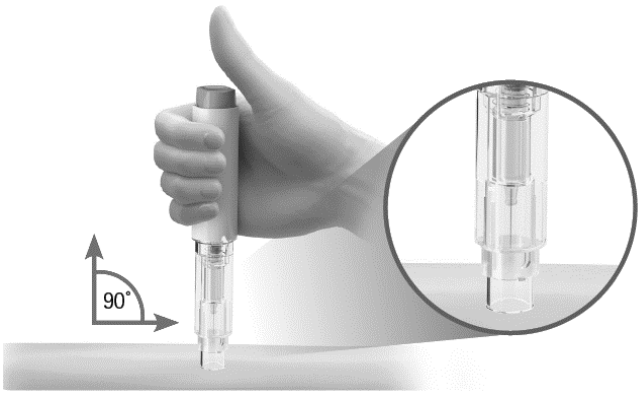
  Varoitus: **Älä** laita neulansuojusta takaisin paikoilleen.

6.2 Esitäytetyn kynän asento

- Pidä esitäytettyä kynää niin, että läpinäkyvä ruiskusäiliö on näkyvissä.
- Aseta peukalo keltaisen pistospainikkeen yläpuolelle (**älä** kosketa sitä) (kuva M).

Kuva M

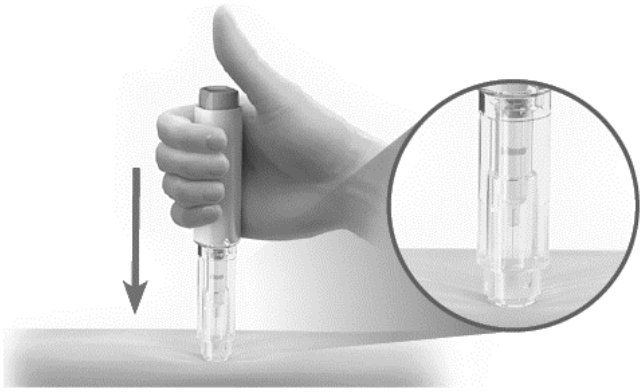
- Aseta esitäytetty kynä ihoa vasten 90 asteen kulmassa (kuva N).



Kuva N

Ennen pistosta

- Paina esitäytettyä kynää painettuna ihoa vasten ja jatka sen painamista, kunnes turvasuojus on painunut kokonaan pohjaan.
  Tällöin pistospainike vapautuu (kuva O).

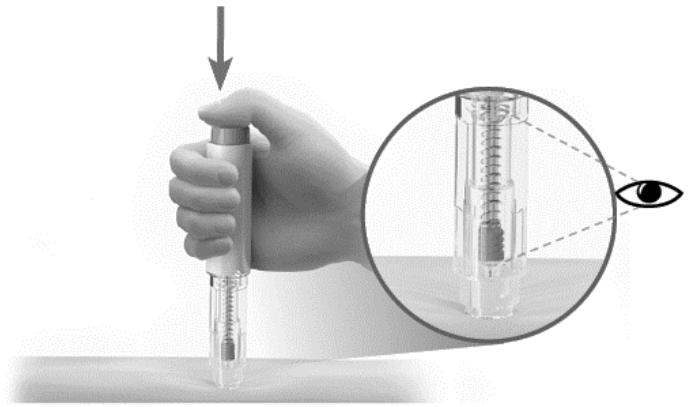


Kuva O

Pistoksen jälkeen

6.3 Anna injektio

- Paina pistospainiketta (kuva P).
  Kuulet selvän naksahduksen, joka on merkki siitä, että injektio käynnistyy.
- PIDÄ kynää edelleen lujasti alas painettuna.
- TARKKAILE ruiskun mäntää varmistuaksesi, että se menee pohjaan asti (kuva P).



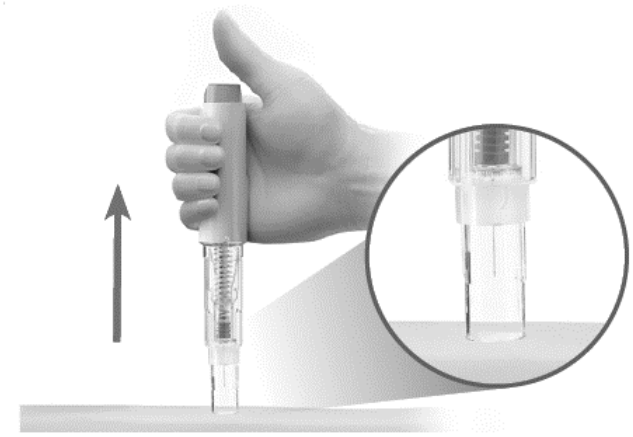
Kuva P

Pistoksen jälkeen

Varoitus: **Älä** nosta esitäytettyä kynää iholta ennen kuin mäntä on liikkunut pohjaan asti ja kaikki liuos on pistetty.

- Kun ruiskun mäntä on pohjassa ja lakannut liikkumasta, pidä kynää paikoillaan vielä 5 sekuntia.
- Nosta esitäytetty kynä iholta (kuva Q).

Turvasuojus liukuu alas ja lukittuu, jolloin se suojaa neulanpistolta (kuva Q).



Kuva Q

Varoitus: Jos pistämisessä on ongelmia, soita hoitohenkilökunnalle tai apteekkiin.

6.4 Jos pistoskohdassa on verenvuotoa tai nestettä, paina sitä kevyesti vanutupolla tai harsotaitoksella (kuva R)

Kuva R

Vaihe 7 Hävitä esitäytetty kynä

7.1 Hävitä käytetty esitäytetty kynä heti käytön jälkeen laittamalla se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön (kuva S).

Kuva S

Varoitus: Pidä terävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö poissa lasten ulottuvilta.

Varoitus: **Älä** hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana.

Jos sinulla ei ole terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä, voit käyttää astiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- on suljettavissa tiiviisti puhkeamattomalla kannella, jota terävä jäte ei läpäise
- pysyy pystyssä ja on vakaa käytön aikana
- ei vuoda
- on varustettu sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä varoittavalla etiketillä.

7.2 Kun säiliö on lähes täynnä, noudata terävää jätettä sisältävän jätesäiliön hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita.

Älä kierrätä terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä.

Vaihe 8 Merkitse pistos muistiin

8.1 Pistoksen antopäivämäärät ja -kohdat kannattaa merkitä muistiin, jotta muistat, milloin ja mihin pistos pitää antaa seuraavalla kerralla (kuva T).

Kuva T

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille
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 potilaskortin, jossa kerrotaan ennen lapsesi Idacio-hoidon aloittamista ja Idacio-hoidon aikana huomioitavat tärkeät turvallisuutta koskevat ohjeet. Pidä tämä potilaskortti mukanasi tai lapsen mukana hoidon aikana ja vielä 4 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Idacio on ja mihin sitä käytetään

Idacio-valmisteen vaikuttava aine on adalimumabi, joka on elimistön immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttava lääke.

Idacio-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:
- moninivelinen lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- lasten läiskäpsoriaasi
- nuorten hidradenitis suppurativa eli HS-tauti
- lasten Crohnin tauti
- lasten haavainen paksusuolentulehdus
- lasten uveiitti.

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

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNFα) -proteiini. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNFα:n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNFα-proteiiniin Idacio estää sen toimintaa ja siten vähentää näihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

<u>Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus</u>

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia sairauksia, jotka puhkeavat yleensä lapsuusiässä.

Idacio-valmistetta käytetään hoitona moniniveliseen lastenreumaan ja entesiitteihin liittyvässä niveltulehduksessa. Lapsesi saa ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä kuten metotreksaattia. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Idacio-valmistetta moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

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

Idacio-valmistetta käytetään vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla iholle annosteltavat lääkkeet ja UV-valohoito 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.

Idacio-valmistetta käytetään HS-taudin hoitoon nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Idacio voi vähentää sairauden aiheuttamien kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää sekä lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, saat Idacio-valmistetta.

Crohnin tauti lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Idacio-valmiste on tarkoitettu Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla. Lapsesi saa ensin muita lääkkeitä. Jos näillä lääkkeillä ei saavuteta riittävää vastetta, lapsellesi määrätään Idacio-hoitoa Crohnin taudin oireiden ja löydösten vähentämiseksi.

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolisairaus. Idacio-valmistetta käytetään 6–17-lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Lapsesi saa ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos ne eivät toimi riittävän hyvin, lapsellesi annetaan Idacio-valmistetta sairauden oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

Lasten uveiitti

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

Idacio-valmistetta käytetään lapsille 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveiitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

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

Älä käytä Idacio-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos lapsella on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvä epätavallinen infektio). On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsella on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia (ks. Varoitukset ja varotoimet).

- jos lapsella on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos hänellä on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin lapsesi käyttää Idacio-valmistetta

Allergiset reaktiot

- Jos lapsella esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Idacio-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

Tulehdukset (infektiot)

- Jos lapsella on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärin kanssa ennen Idacio-valmisteen käytön aloittamista. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.

- Idacio saattaa lisätä lapsen infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos lapsen keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavampia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut epätavallisten taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos lapsella esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Idacio-valmisteen väliaikaista keskeyttämistä.

Tuberkuloosi

- Ennen Idacio-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 testejä (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee kirjata lapsen potilaskorttiin. Jos lapsella on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos hän on ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille. Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka lapsesi on saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Matkustelu / toistuvat infektiot

- Kerro lääkärille, jos lapsi on asunut tai matkustanut alueilla, joilla sieni-infektiot, kuten histoplasmoosi, koksidioosi tai blastomykoosi, ovat yleisiä.

- Jos lapsella on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

B-hepatiittivirus

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

Tulehdusoireet (infektio-oireet)

- On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos huomaat lapsessasi infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärille, että lapsi käyttää Idacio-valmistetta, mikäli lapsi joutuu leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Idacio-hoidon väliaikaista keskeyttämistä.

Demyelinoiva sairaus

- Jos lapsella on tai hänelle tulee demyelinoiva sairaus (sairaus, joka vaikuttaa hermoja ympäröiviin eristäviin kerroksiin, kuten MS-tauti), lääkäri päättää sopiiko Idacio-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, heikennettyjä tauteja aiheuttavia bakteereja tai viruksia, joten ne voivat aiheuttaa infektioita, eikä niitä saa antaa Idacio-valmisteen käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen minkään rokotuksen ottamista lapselle. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Idacio-hoidon aloittamista. Jos käytät Idacio-valmistetta raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viisi kuukautta viimeisen raskaudenaikaisen Idacio-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

Sydämen vajaatoiminta

- On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli lapsella on tai on ollut vakava sydänvaiva. Jos lapsella on lievä sydämen vajaatoiminta ja hän käyttää Idacio-valmistetta, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. Mikäli lapsella ilmenee uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Idacio lapsellesi.

Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat lapsen elimistöä torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos lapsella esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, hän saa helposti mustelmia tai verenvuotoja tai on hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNFα-salpaajia käyttäneille lapsille ja aikuisille on kehittynyt hyvin harvinaisissa tapauksissa tietyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman ja leukemian (verisoluihin ja luuytimeen vaikuttavia syöpiä) riski. Jos lapsesi käyttää Idacio-valmistetta, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muihin syöpiin saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos lastasi hoidetaan atsatiopriinilla tai merkaptopuriinilla Idacio-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos hoidon aikana kehittyy uusia ihovaurioita tai aiempien ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärille.

- Keuhkoahtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNFα-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos lapsella on keuhkoahtaumatauti tai hän tupakoi paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNFα-salpaajahoito hänelle.

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

Muut lääkevalmisteet ja Idacio

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

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

Lapsesi ei saa käyttää Idacio-valmistetta anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi. Adalimumabin samoin kuin muiden TNF:n estäjien 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.

Raskaus ja imetys

Jos epäilet, että lapsesi on raskaana tai jos lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Idacio-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Idacio-injektion jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja on huolehdittava riittävästä ehkäisystä. Jos lapsesi tulee raskaaksi, menkää lääkäriin.

Idacio-valmistetta 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.

Idacio-valmistetta voidaan käyttää imetysaikana.

Jos lapsesi käytti Idacio-valmistetta raskaana ollessaan, hänen vauvallaan voi olla korkeampi riski saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että lapsesi on käyttänyt Idacio-valmistetta raskauden aikana, ennen kuin vauva saa mitään rokotteita (ks. lisätietoja rokotuksia koskevasta kohdasta).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Idacio voi vaikuttaa vähäisessä määrin kykyyn ajaa autoa tai polkupyörää tai kykyyn käyttää koneita. Idacio-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

Idacio sisältää natriumia

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

3. Miten Idacio-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 toista vahvuutta Idacio-valmistetta, jos lapsesi tarvitsee eri annoksen.

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Idacio-valmistetta on saatavilla myös 40 mg:n esitäytetty ruisku ja 40 mg:n esitäytetty kynä.

Suositellut Idacio-annokset kuhunkin hyväksyttyyn käyttötarkoitukseen on esitetty seuraavassa taulukossa.

Moninivelinen lastenreuma		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset 2 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 10 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

Entesiitteihin liittyvä niveltulehdus (artriitti)		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset 6 vuoden iästä alkaen, nuoret ja aikuiset, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	-
Lapset 6 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	-

Läiskäpsoriaasi lapsilla		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	-
4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 15 kg tai enemmän, mutta alle 30 kg	Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.	-

Hidradenitis suppurativa		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.	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. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

Crohnin tauti lapsilla		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat 40 kg tai enemmän	Aloitusannos 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg kahden viikon kuluttua. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lapsesi lääkäri voi määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.	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.

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

Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän	Tavanomainen 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 määrätyllä annoksella.
Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg	Tavanomainen 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 määrätyllä annoksella.

Uveiitti lapsilla		
Ikä ja paino	**Kuinka paljon ja miten usein?**	**Huomioi**
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat alle 30 kg	20 mg joka toinen viikko	Lapsesi lääkäri voi määrätä 40 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.
Lapset 2 vuoden iästä alkaen ja nuoret, jotka painavat 30 kg tai enemmän	40 mg joka toinen viikko	Lapsesi lääkäri voi määrätä 80 mg aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen

		tavanomaisen annoksen aloitusta. Idacio-valmistetta suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa.

Antotapa ja antoreitti

Idacio pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Tarkat ohjeet Idacio-valmisteen pistämisestä on kohdassa 7. Käyttöohjeet.

Jos käytät enemmän Idacio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Idacio-nestettä vahingossa enemmän tai useammin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lääkäriin ja kerro hänelle, että lapsesi on ottanut enemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos käytät vähemmän Idacio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät Idacio-nestettä vahingossa vähemmän tai harvemmin kuin lääkäri on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että lapsesi on ottanut vähemmän kuin piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus tai injektiopullo aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Idacio-valmistetta

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

Jos lapsesi lopettaa Idacio-valmisteen käytön

Päätöksestä lopettaa Idacio tulee keskustella lapsesi lääkärin kanssa. Lapsesi oireet voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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 rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:
- infektion merkkejä ja oireita, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa, heikkouden tai väsymyksen tunnetta tai yskää
- hermostohäiriöiden oireita, kuten pistelyä, tunnottomuutta, kaksoiskuvia tai käsien tai jalkojen heikkoutta

- ihosyövän merkkejä, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Adalimumabihoidon yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)
- vakavat tulehdukset (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustilan oireet (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat (verihyytymän muodostama kovalta tuntuva turvotus)
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)

- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiustenlähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus (nesteen kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa kyseisen kudoksen turpoamisen)
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- epätavalliset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, mukaan lukien imukudossyöpä (lymfooma) ja melanooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia (hermovaurio)
- aivohalvaus
- kaksoiskuvat
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä; tulehdus ja veritulppa laskimossa; verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen (rasvan kertyminen maksasoluihin, rasvamaksa)
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, immuunijärjestelmän häiriö, jonka oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voivat 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, sairaus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolenseinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitti-infektion uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, jonka oireita ovat flunssaa muistuttavat oireet ja rakkulainen ihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta).
- Painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

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

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

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

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)
- suurentuneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos lapsesi kokee 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. Idacio-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.

Vaihtoehtoinen säilytys:
Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Idacio voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C asti) enintään 28 päivää – huolehdithan, että se on suojattu valolta.
Kun injektiopullo on kertaalleen otettu pois jääkaapista, **on se käytettävä 28 päivän sisällä tai hävitettävä**, vaikka se palautettaisiin jääkaappiin.

Sinun tulisi merkitä muistiin päivämäärä, jolloin ensimmäisen kerran poistit injektiopullon jääkaapista, ja päivämäärä, jonka jälkeen se on hävitettävä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Idacio sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yhdessä injektiopullossa on 0,8 ml liuosta, joka sisältää 40 mg adalimumabia.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, mannitoli, natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Idacio 40 mg/0,8 ml injektioneste, liuos lapsille on steriili, kirkas, väritön liuos, jossa on 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

Idacio 40 mg/0,8 mg injektioneste, liuos lapsille toimitetaan lasisessa injektiopullossa. Yhdessä pakkauksessa on 1 injektiopullo (0,8 ml steriiliä liuosta), 1 steriili injektioruisku, 1 steriili neula, 1 injektiopullon liitin sekä 2 desinfiointipyyhettä.

Idacio-valmistetta on saatavilla injektiopullossa, esitäytetyssä ruiskussa ja esitäytetyssä kynässä.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta http://www.ema.europa.eu.

7. Käyttöohjeet

Lue huolellisesti nämä käyttöohjeet ja noudata niitä, kun pistät Idacio-pistoksen. Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle ennen ensimmäisen pistoksen pistämistä, miten Idacio-pistos valmistellaan ja pistetään oikein. Käänny hoitohenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Huom.: Kuvat ovat viitteellisiä.

Lue käyttöohjeet huolellisesti kokonaan ennen Idacio-injektiotarvikepakkauksen käyttöä

Tärkeää tietoa

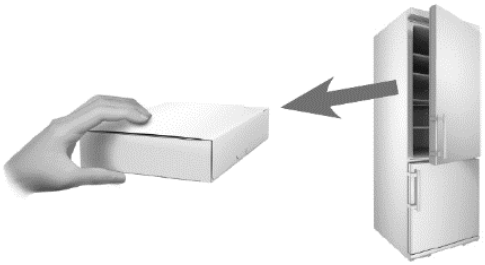
- Käytä Idacio-injektiotarvikepakkausta vain, jos olet saanut hoitohenkilökunnalta opastuksen sen käyttöön.
- Idacio-injektiotarvikepakkaus on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Lapset eivät saa antaa pistosta itse. Pistoksen antaa opastuksen saanut aikuinen.
- Pidä kaikki Idacio-injektiotarvikepakkauksen osat ja teräville jätteille tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- **Älä** ravista ruiskua tai injektiopulloa.
  Se voi vahingoittaa niitä.
- Ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin, jos sinulla on kysyttävää tai tarvitset neuvoja.

Säilytysohjeet

- Säilytä Idacio-injektiotarvikepakkaus alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Säilytä Idacio-injektiotarvikepakkaus jääkaapissa (2 °C–8 °C).
- Tarpeen mukaan (esim. matkustaessa) Idacio-injektiotarvikepakkausta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 28 päivää.

Vaihe 1 Ota tarvikkeet esille ja tarkista ne

1.1 Ota Idacio-injektiotarvikepakkaus jääkaapista.



1.2 Jätä pakkaus huoneenlämpöön 30 minuutiksi, jotta lääke lämpenee.
Kylmän lääkkeen pistämisestä voi aiheutua kipua.

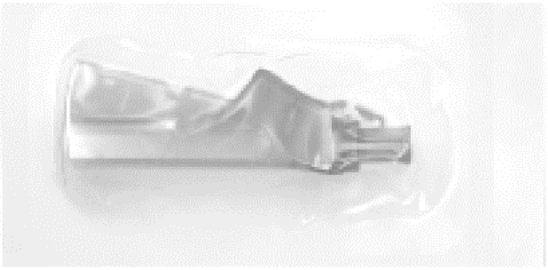
Varoitus: Älä lämmitä pakkausta millään muulla tavalla, kuten mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

1.3 Avaa pakkaus ja ota kaikki tarvikkeet esille. Aseta ne puhtaalle, kuivalle ja tasaiselle alustalle. Tarkista tarvikkeet sen varmistamiseksi, että pakkaus tai sen sisältö ei ole vahingoittunut.

Injektiopullo

Injektiopullon liitin

Desinfiointipyyhkeet



Neula

Ruisku

Varoitus: Älä käytä viallisia tarvikkeita.

1.4 Tarvitset myös seuraavat tarvikkeet, joita ei ole mukana pakkauksessa:

- puhtaan vanutupon tai harsotaitoksen
- terävälle jätteelle tarkoitetun jätesäiliön (ks. kohta 7.2).

Avaa terävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö valmiiksi.

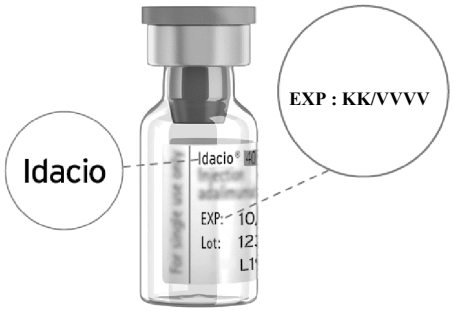
1.5 Tarkista muistiinpanoistasi, milloin ja mihin olet viimeksi pistänyt lääkkeen, jotta tiedät, mihin pistät pistoksen tällä kertaa.

Vaihe 2 Valmistele injektiopullo

2.1 Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

Varoitus: Suojakäsineiden käyttö ei korvaa käsienpesua.

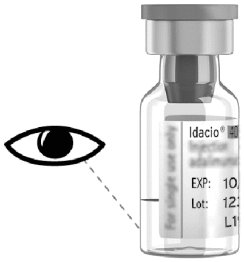
2.2 Tarkista injektiopullon etiketistä valmisteen nimi ja viimeinen käyttöpäivämäärä.



Varoitus: Älä käytä injektiopulloa, jos

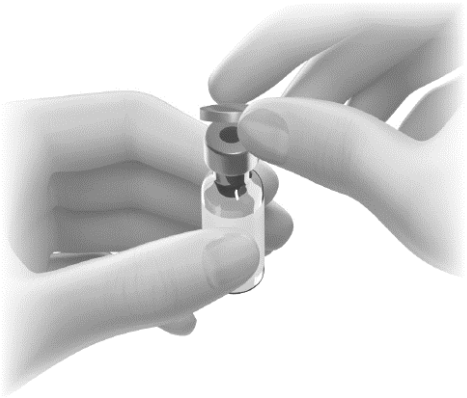
- injektiopullossa ei lue Idacio
- injektiopullon viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

2.3 Tarkista liuos varmistaaksesi, että
se on kirkasta, väritöntä eikä siinä ole hiukkasia.

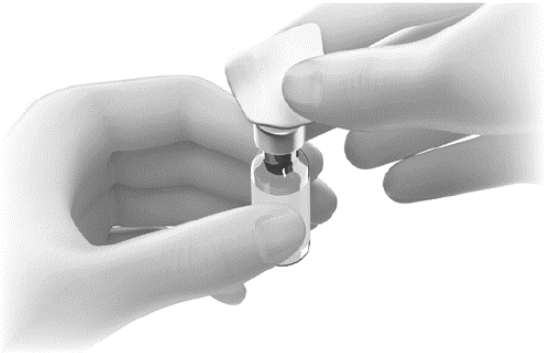


Varoitus: Älä käytä injektiopulloa, jos liuoksessa on hiukkasia tai se on sameaa, värjääntynyttä tai sisältää hiutaleita.

2.4 Irrota varovasti injektiopullon keltainen korkki.

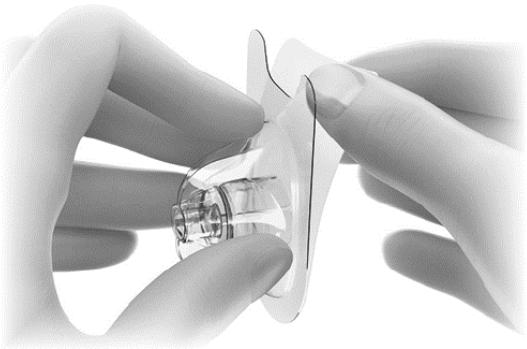


2.5 Pyyhi desinfiointipyyhkeellä injektiopullon koko yläpinta, ja hävitä pyyhe.



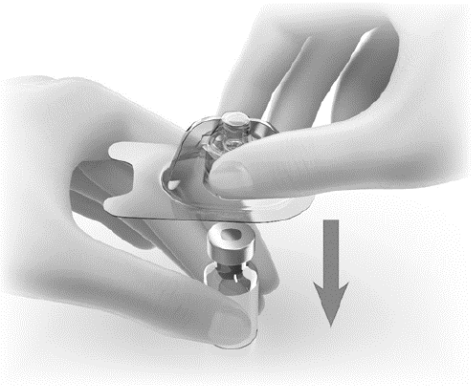
Varoitus: Älä kosketa injektiopullon yläpintaa puhdistuksen jälkeen.

2.6 Poista suojakalvo injektiopullon liittimen pakkauksesta, mutta älä ota liitintä pois pakkauksesta.

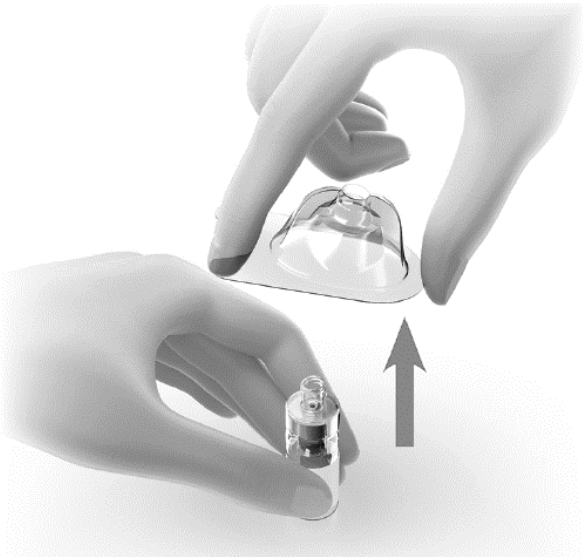


Varoitus: Älä kosketa injektiopullon liitintä.

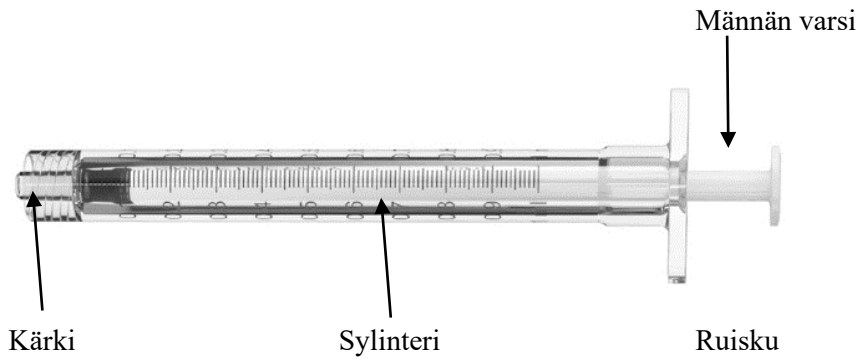
2.7 Kiinnitä edelleen pakkauksessaan oleva liitin injektiopullon yläpinnalle painamalla liitintä alaspäin, kunnes se naksahtaa paikoilleen.



2.8 Pidä kiinni injektiopullosta, ja nosta pakkaus pois pitäen kiinni pakkauksen ulkoreunoista. Näin varmistat, että liitin jää injektiopullon päälle.



Vaihe 3 Valmistele ruisku



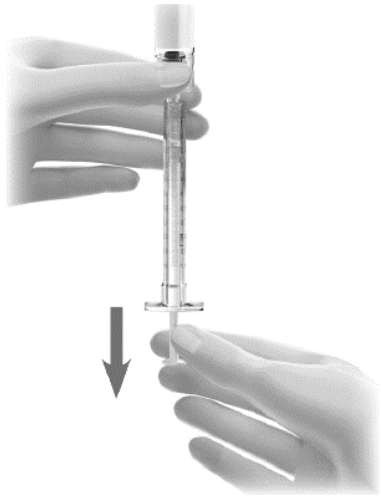
3.1 Avaa ruiskun sisältävä pakkaus, ja tartu ruiskuun sylinterin kohdalta.

Varoitus: Älä kosketa ruiskun kärkeä.

3.2 Pidä kiinni injektiopullon liittimestä, ja aseta ruiskun kärki liittimeen. Kierrä se kiinni.

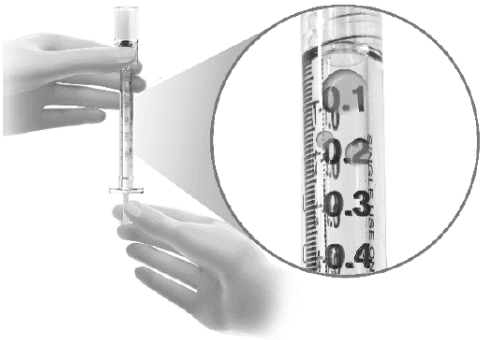
3.3 Käännä injektiopullo ja siihen kiinnitetty ruisku kohtisuoraan ylösalaisin.

3.4 Pidä injektiopullo ja ruisku kohtisuorassa, ja vedä määrätty annos hitaasti ruiskuun.



Varoitus: Jos vedät männän kokonaan ulos ruiskusta, hävitä ruisku.
Älä yritä asettaa mäntää takaisin paikoilleen, vaan ota käyttöön uusi tarvikepakkaus.

3.5 Työnnä mäntä hitaasti pohjaan asti, jolloin lääkeneste palautuu takaisin injektiopulloon. Näin mahdolliset ilmakuplat poistuvat ruiskusta.



Vedä mäntä taas hitaasti määrätyn annoksen kohdalle, ja se pysäytä siihen.

Jos ruiskun kärjessä näkyy vielä ilmakuplia, toista tätä vaihetta, kunnes kuplia ei enää näy. Älä ravista ruiskua.

Varoitus: Älä käytä ruiskua, jos ruiskun sisällä on paljon ilmaa.

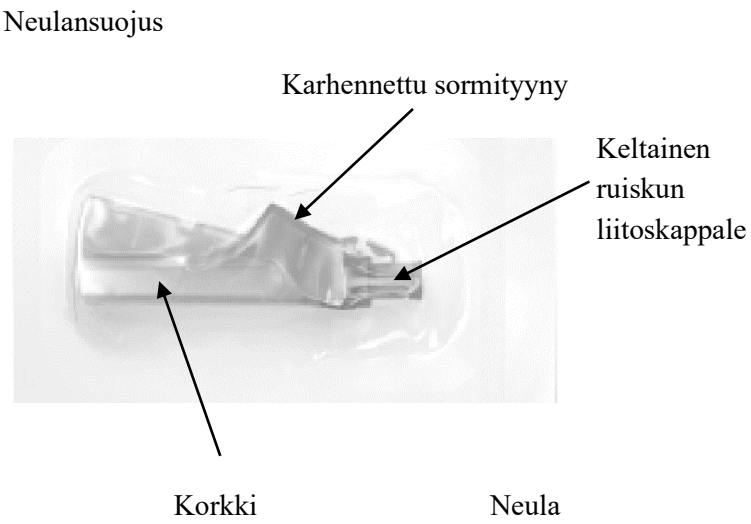
3.6 Käännä injektiopullo ja ruisku takaisin oikeinpäin. Ota tukeva ote injektiopullon liittimestä, ja kierrä ruisku irti liittimestä.

3.7 Aseta ruisku puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

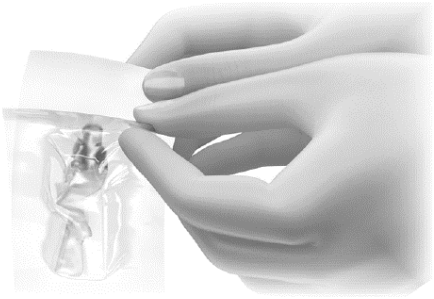
Varoitus: Älä kosketa ruiskun kärkeä.

Varoitus: Älä hävitä injektiopulloa.

Vaihe 4 Valmistele neula



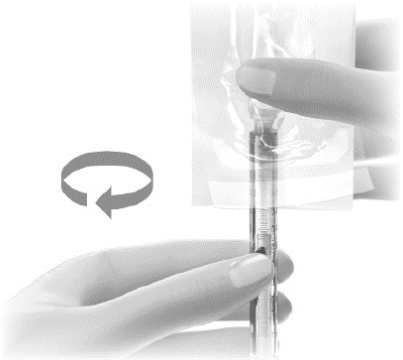
4.1 Avaa neulan sisältävää pakkausta sen verran, että keltainen ruiskun liitoskappale tulee näkyviin.



Varoitus: Älä ota neulaa pois pakkauksesta.

Varoitus: Älä kosketa keltaista liitoskappaletta.

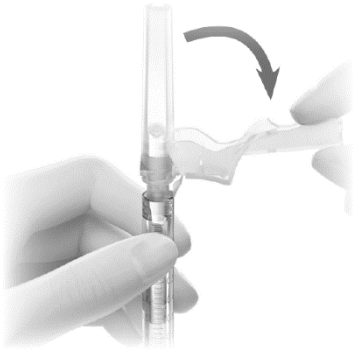
4.2 Aseta ruiskun kärki keltaiseen liitoskappaleeseen, ja kierrä neula kiinni.



4.3 Poista neulan pakkaus.

Varoitus: Älä poista kirkasta neulan suojakorkkia.

4.4 Käännä neulan pinkki suojus alas ruiskua kohti.



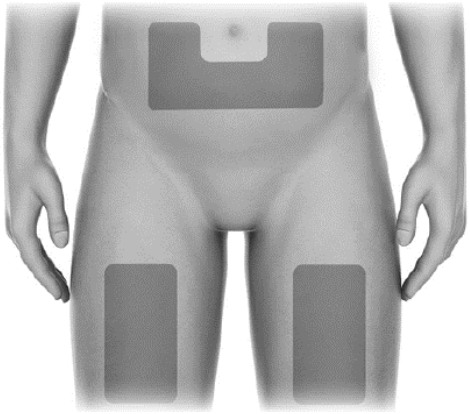
Varoitus: Älä irrota pinkkiä neulansuojusta keltaisesta liitoskappaleesta.

4.5 Aseta ruisku puhtaalle, tasaiselle alustalle.

Vaihe 5 Valmistele injektio

5.1 Valitse pistoskohta

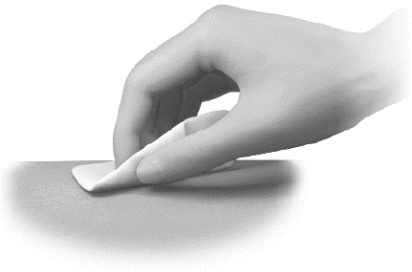
- reiden yläosasta
  tai
- alavatsasta (pistoskohdan etäisyyden navasta oltava vähintään 5 cm).



Valitse aina eri pistoskohta (vähintään 2,5 cm:n etäisyydellä aikaisemmasta pistoskohdasta) vähentääksesi punoitusta, ärsytystä tai muita iho-ongelmia.

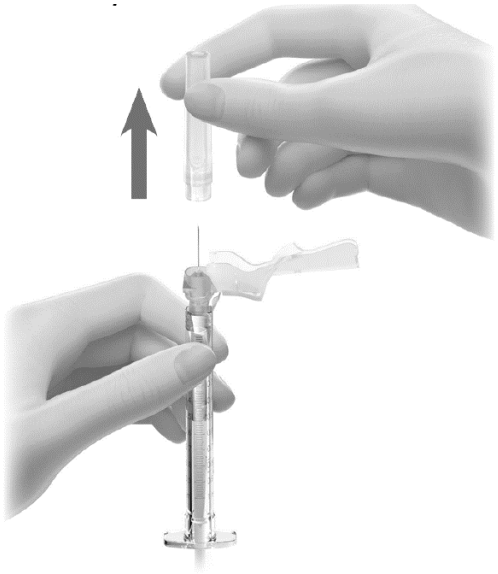
Varoitus: Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma, arpia tai raskausarpia.

5.2 Puhdista pistoskohdan iho desinfiointipyyhkeellä, ja hävitä pyyhe.



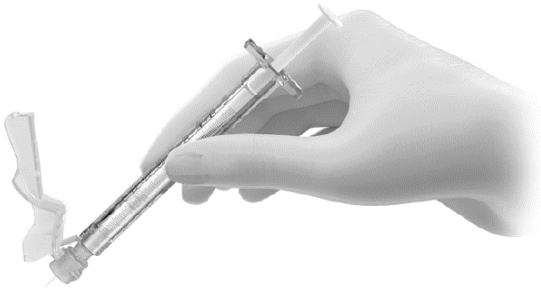
Varoitus: Älä puhalla tai koske puhdistettuun pistoskohtaan.

5.3 Vedä kirkas neulan suojakorkki suoraan irti, ja hävitä se.



Varoitus: Älä yritä asettaa neulan suojakorkkia takaisin paikoilleen.

5.4 Ota ruiskusta kynäote niin, että pinkki neulansuojus osoittaa ylöspäin.

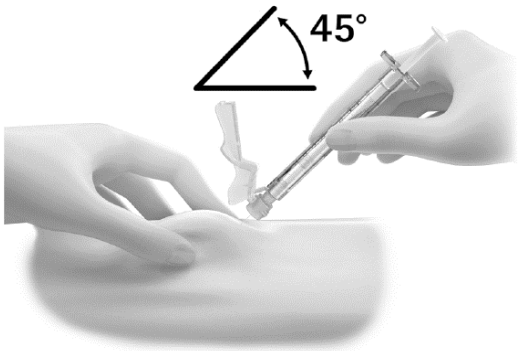


Vaihe 6 Pistäminen

6.1 Nipistä puhdistettu iho toisella kädellä varovasti poimulle, ja pidä ote.

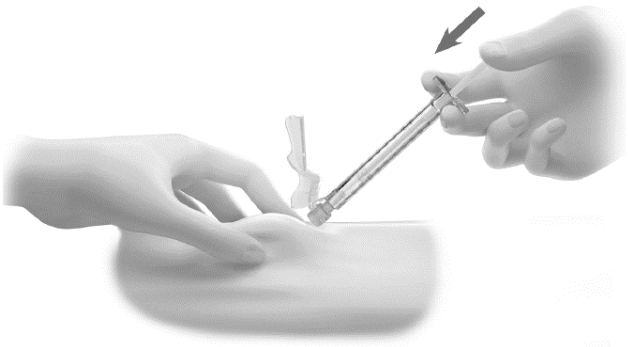
Varoitus: Älä kosketa kohtaa, johon aiot pistää.

6.2 Työnnä neula kokonaan ihon sisään 45 asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä.



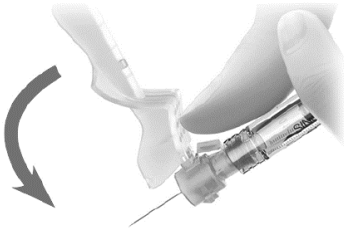
Huomaa: Kokemuksen myötä löytyy kulma (45–90 astetta), joka on sinulle/lapsellesi miellyttävin.

6.3 Paina männän valkoista vartta varovasti sisäänpäin, kunnes ruisku on tyhjä.



6.4 Vedä neula ihosta tarkalleen samassa kulmassa kuin neulaa ihoon työnnettäessä. Irrota ote ihopoimusta.

6.5 Aseta peukalo tai etusormi karhennetulle sormityynylle, ja paina neulansuojusta eteenpäin neulan päälle, kunnes tunnet tai kuulet, että se lukittuu.



6.6 Neula on nyt turvallisesti peitetty ja voidaan hävittää laittamalla se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön.

Varoitus: Soita hoitohenkilökunnalle, jos et saanut pistettyä koko annosta.

6.7 Jos pistoskohdassa on verenvuotoa tai nestettä, paina ihoa kevyesti vanutupolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan.

Varoitus: Älä hiero pistokohtaa.

Vaihe 7 Merkitse pistos muistiin ja hävitä tarvikkeet

7.1 Kun injektio on annettu, kirjaa muistiin

- pistoskohta
- päivämäärä
- annon yhteydessä mahdollisesti ilmenneet seikat

- eränumero (injektiopullon etiketistä).

7.2 Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojuksella suojattu neula sekä injektiopullo liittimineen laittamalla ne terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön.

Varoitus: Pidä terävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö poissa lasten ulottuvilta.

Varoitus: Älä säilytä käyttämätöntä lääkettä.

Varoitus: Älä hävitä ruiskua tai injektiopulloa talousjätteen mukana.

Jos sinulla ei ole terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä, voit käyttää astiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- on suljettavissa tiiviisti puhkeamattomalla kannella, jota terävä jäte ei läpäise
- pysyy pystyssä ja on vakaa käytön aikana
- ei vuoda
- on varustettu sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä varoittavalla etiketillä.

7.3 Kun säiliö on lähes täynnä, noudata terävää jätettä sisältävän jätesäiliön hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita.

Älä kierrätä terävälle jätteelle tarkoitettua jätesäiliötä.