

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan hyvin aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa adalimumabihoidon aikana ilmeneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla.

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokkipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti.

Adalimumabilla hoidettavilla potilailla ilmenevien maligniteettien riskin minimoimiseksi on huomioitava seuraavaa:

- Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen adalimumabihoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita.
- Atsatiopriiniin tai 6-merkaptopuriiniin ja adalimumabin yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen hepatospleenisen T-solulymfooman riski on huomioitava tarkkaan.
- Varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkohtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla, joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.
- Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa adalimumabihoitoa potilaalle, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen adalimumabihoitoa, tai joilla adalimumabihoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen.
- 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. Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä, vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin.

2.3 Demyelinoivat sairaudet

TNF-antagonisteihin, 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.

Intermediaarisen uveitiin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Demyelinoivien sairauksien esiintymistiheys oli kaikissa kliinisissä adalimumabitutkimusohjelmissa < 0,1 tapahtumaa / 100 potilasvuotta. Uveitiin kliinisissä tutkimusohjelmissa esiintymistiheys oli 0,9 tapahtumaa / 100 potilasvuotta.

Sisäinen epidemiologinen tutkimus osoitti, että uveitiin kliinisessä tutkimusohjelmassa havaittu demyelinoivien sairauksien esiintymistiheys ei ollut suurempi kuin adalimumabille altistumattomilla uveitiipotilailla odotettavissa oleva taustaesiintyvyys. Sisäinen epidemiologinen tutkimus osoitti myös, että suurin demyelinaation/MS-taudin ilmaantuvuus liittyy intermediaariseen uveitiin alatyyppeihin. Tulos on yhdenmukainen

Julkaistun kirjallisuuden kanssa. Kaiken kaikkiaan intermediaarista uveittia sairastavilla potilailla on suurentunut demyelinoivan sairauden kehittymisen riski biologisesta hoidosta riippumatta.

Adalimumabilla hoidettavilla potilailla ilmenevien demyelinoivien sairauksien riskin minimoimiseksi on huomioitava seuraavaa:

- Varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa adalimumabin määräämistä potilaalle, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston demyelinoiva sairaus.
- Adalimumabihoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista.
- Intermediaarisen uveitiin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä olevan tunnetun yhteyden vuoksi potilaalle, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen adalimumabihoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio (eli sellaisen lääkärin konsultaatio, jolla on kokemusta neurologisten sairauksien diagnosoinnista, yksityiskohtainen neurologinen anamneesi ja fyysikaalinen tutkimus, laboratoriotutkimukset ja/tai kuvantamistutkimukset), jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehitymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

2.4 Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-antagonistia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös adalimumabihoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista.

Adalimumabilla hoidettavien potilaiden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riskin minimoimiseksi on huomioitava seuraavaa:

- Adalimumabia ei saa antaa potilaalle, joilla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV).
- Adalimumabin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II).
- Adalimumabihoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Riskienminimointimateriaalia, Adalimumabin turvallisuusmonografia, versio 1.0 lokakuu 2018
Fimean hyväksymä 11.10.2018



Adalimumabin turvallisuusmonografia

versio 1.0

Tässä kirjasessa on Hulio®-valmistetta (adalimumabin biosimilaari) koskevaa tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa ja ohjeita riskien minimoimiseksi.

Kirjasen on laatinut Mylan S.A.S.

SISÄLLYSLUETTELO

- 1.0 Johdanto
- 2.0 Keskeisimmät TNF-antagonistihoidon turvallisuuteen liittyvät riskit
 - 2.1 Vakavat infektiot
 - 2.2 Maligniteetit
 - 2.3 Demyelinoivat sairaudet
 - 2.4 Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisille pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Haittavaikutukset/haittatapahtumat tulee ilmoittaa myös myyntiluvanhaltijalle:
Mylan Finland Oy sähköpostitse: info@mylan.fi tai puhelinnumeroon 020 720 9555

Biologisten lääkevalmisteiden, myös biosimilaarivalmisteiden, tehokkaan jäljitettävyyden varmistamiseksi on suositeltavaa, että annetun lääkevalmisteen nimi ja erä-numero kirjataan ylös ja että ne ilmoitetaan haittatapahtumailmoituksen yhteydessä.

1.0 Johdanto

Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteista on ollut merkittävää hyötyä monille potilaille. Näihin hoitoihin liittyy joitakin riskejä, ja sen vuoksi tehokas viestintä on olennaisen tärkeää potilaiden turvallisuuden ja hoidon kannalta. Tämä turvallisuusmonografia on osa Mylan S.A.S.:n terveydenhuollon ammattilaisille laatimaa adalimumabin turvallisuutta koskevaa koulutuskokonaisuutta. Turvallisuusmonografialla on kolme tehtävää:

1. Tiedottaa lääkäreitä ja muita terveydenhuollon ammattilaisia TNF-antagonistihoidon, kuten adalimumabin biosimilaariin (HULIO®), liittyvistä keskeisimmistä riskeistä.
2. Auttaa terveydenhuollon ammattilaisia seulomaan ja seuraamaan potilaita asianmukaisesti TNF-antagonistihoidon aikana.
3. Toimia terveydenhuollon ammattilaisten työkaluna, kun he kertovat potilaille TNF-antagonistihoidon riskeistä ja olennaisten merkkien tai oireiden ripeän ilmoittamisen tärkeydestä.

Adalimumabin turvallisuusprofiili on hyvin osoitettu useissa käyttöaiheissa, ja se perustuu yli 15 vuoden aikana kliinisistä tutkimuksista ja yli 8 vuoden aikana markkinoille tulon jälkeen saatuaan kokemukseen. Adalimumabi on rekombinantti ihmisen immunoglobuliinin (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sisältää vain ihmisen peptidisekvenssiä. Adalimumabi kehitettiin faagiseulontateknillä, jonka ansiosta kevyt- ja raskasketjun vaihtelevat alueet ovat täysin ihmisperäisiä ja siten spesifejä ihmisen TNF- β -le sekä ihmisen IgG1:n raskasketjun ja kappa-kevytkeijun sekvensseille. Adalimumabi sitoutuu suurella affiniteetillä ja spesifisyydellä liukoiseen tuumorinekroositekijään (TNF- β) mutta ei lymfotoksiiniin (TNF- β). Adalimumabia tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkäsoluexpressiojärjestelmässä. Se muodostuu 1 330 aminohaposta ja sen molekyylipaino on noin 148 kilodaltonia.

2.0 Keskeisimmät TNF-antagonistihoidon turvallisuuden liittyvät riskit

2.1 Vakavat infektiot

TNF-antagonisteja käyttävät potilaat ovat alttiimpia vakaville infektiolle, mukaan lukien divertikuliitti ja opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, invasiiviset sienien-infektiot, parasiitti-infektiot ja legionelloosi). TNF-antagonisteja saavilla potilailla näitä infektiota ei ole välttämättä tunnistettu ja tämä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästytykseen ja joskus kuolemaan.

Aikuisilla ja lapsilla tehdyissä keskeisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien

infektioiden ilmaantuvuus oli adalimumabihoitoa saaneilla 0,04 tapausta potilasvuotta kohden ja lumelääkettä tai aktiivista vertailulääkevalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohden.

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (sekä keuhkotuberkuloosi että keuhkojen ulkoinen eli disseminoinut tuberkuloosi) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoinut tai ekstrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioidomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen. Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, pyelonefriitti, septinen niveltulehdus ja sepsis.

Yli 65-vuotiailla adalimumabilla hoidetuilla potilailla vakavien infektioiden esiintymistiheys (3,5 %) oli suurempi kuin alle 65-vuotiailla (1,45 %). Jotkut infektiot johtivat kuolemaan.

Vakavien infektioiden riskin minimoimiseksi on ennen adalimumabihoitoa huomioitava seuraavaa:

- Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan adalimumabin käyttöä potilaille, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski, sillä heillä riski on suurentunut. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi myös lisätä vakavien infektioiden riskiä.
- Adalimumabihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.
- Adalimumabihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on vakava infektio, kuten sepsis tai opportunistinen infektio.
- Ennen adalimumabihoitoa aloittamista kaikki potilaat on tutkittava 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. Asianmukaisesti seulontatestit (esim. tuberkuliinikoe, interferonin gamma -testi ja keuhkoröntgen) pitää tehdä kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet ja niiden tulokset on suositeltavaa merkitä potilaskorttiin. Lääkäreitä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada vääriä negatiivisen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.
- Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, adalimumabihoitoa ei saa aloittaa.
- Jos potilaalla epäillä latenttia tuberkuloosia, on konsultoitava tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärä.
- Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, asianmukainen profylaktinen tuberkuloosihoidon on käynnistettävä ennen adalimumabihoitoa aloittamista paikallisten suositusten mukaisesti.
- Profylaktista tuberkuloosihoidon on harkittava ennen adalimumabihoitoa 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.
- Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidi tai

blastomykoosi) riskialueilla, adalimumabihoitoon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista.

- Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuosittelujen mukaiset rokotukset ennen adalimumabihoitoa aloittamista.
- Elävien rokotteiden antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet adalimumabille kohdussa, ei suositella viiteen kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

Vakavien infektioiden riskin minimoimiseksi on adalimumabihoitoa aikana huomioitava seuraavaa:

- Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden, mm. tuberkuloosin, varalta ennen adalimumabihoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittänyt tuberkuloosi adalimumabihoitoa aikana.
- Potilaita tulee kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä, voimattomuutta) adalimumabihoitoa aikana tai sen jälkeen.
- Potilaita, joille kehittyi uusi infektio adalimumabihoitoa aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio.
- Hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi ennen leikkausta tai vakavan infektion ilmetessä.
- Adalimumabin antaminen on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyi uusi, vakava infektio tai sepsis, ja tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava, kunnes infektio saadaan hallintaan.
- Jos potilaalle kehittyi 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-infektioita tulisi epäillä ja adalimumabin anto lopetettava viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antimykoottisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.
- Potilaille voidaan antaa rokotuksia adalimumabihoitoa aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

2.2 Maligniteetit

TNF-antagonistihoidon saavilla potilailla on ilmoitettu maligniteetteja, kuten lymfoomaa, muita ihosyöpiä kuin melanoomaa, melanoomaa, leukemiaa, hepatospleenistä T-solulyymfoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa.

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-antagonisteilla.

Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelerumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, jotka ovat saaneet TNF-antagonistihoidon, adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja.